



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Departamento de Ciências Médicas
Outubro 2018

Lucie Guerra Martins

**Volumetria de estruturas
cerebrais profundas com imagem
RM**

Lucie Guerra Martins Volumetria de estruturas cerebrais profundas com imagem RM

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tecnologias de Imagem Médica, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Augusto Marques Ferreira da Silva (orientador), Professor Auxiliar do Departamento de Eletrónica, Telecomunicações e Informática da Universidade de Aveiro e da Professora Doutora Otília C. d'Almeida (coorientadora), Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e investigadora no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde e Carlos Ferreira (colaborador), Técnico de Radiologia do Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde.

O júri

Presidente

Professora Doutora Sílvia de Francesco
Professora Adjunta da Universidade de Aveiro

Doutor João Valente Duarte
Investigador de Pós-Doutoramento da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Professor Doutor Augusto Marques Ferreira da Silva
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

Agradecimentos

Desde o início do Mestrado até ao dia de hoje, tive a oportunidade de conhecer e ter o privilégio de conviver com muitos docentes e colegas. No entanto, este pequeno texto não permite agradecer de forma correta a todas estas pessoas, são apenas algumas palavras de sincera e reconhecida gratidão.

Ao meu orientador e diretor de mestrado, o Professor Doutor Augusto Marques Ferreira da Silva, docente da Universidade de Aveiro, a minha coorientadora, a Doutora Otília C. d'Almeida, do Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (Coimbra) e aos professores presentes ao longo do Mestrado, um especial agradecimento pelo acompanhamento e incansável incentivo que me foi dado, mostrando-se sempre interessados, disponíveis e pacientes para toda e qualquer dúvida.

Um agradecimento peculiar à minha família, particularmente aos meus pais e ao meu irmão, que me acompanharam e apoiaram, não só na realização deste projeto como também ao longo do meu percurso académico. Um grande obrigado pelo amor, incentivo e apoio incondicional, pela força que me deram para conseguir ultrapassar as horas difíceis, de desânimo e cansaço.

A todos os meus amigos e colegas de mestrado, que estiveram presentes e dispostos a acompanhar-me em todas as situações, sendo elas boas ou menos boas, nunca me virando as costas, e nem me deixar desistir perante qualquer obstáculo encontrado ao longo do tempo. Pelas palavras de apreço e incentivo para que eu pudesse seguir em frente, e assim atingir os meus objetivos.

Palavras-chave Volumetria, Ressonância Magnética, Estruturas Subcorticais, Segmentação, *VolBrain*, *FreeSurfer*.

Resumo

A Ressonância Magnética é uma técnica de diagnóstico por imagem frequentemente presente na prática clínica e em constante desenvolvimento. É um método moderno e sofisticado de aquisição de imagem e sinal, com elevada qualidade de imagem, relevante para a volumetria cerebral. A volumetria associada a RM facilita a comparação de dados volumétricos por possibilitar a obtenção de dados mais concretos a nível dos volumes das estruturas cerebrais. Atualmente, o interesse no desenvolvimento de metodologias para a análise de estruturas e medição volumétrica tem vindo a aumentar, sendo que, é desejável que seja um método mais automático, rápido e eficaz e que realize a segmentação de imagem com pouca intervenção do operador.

Este estudo experimental tem como objetivo a comparação do volume das estruturas subcorticais entre 2 *softwares* diferentes a fim de testar a robustez de ambos. Os *softwares* utilizados, o *FreeSurfer* e o *VolBrain*, implementam estratégias de segmentação (semi-)automáticas, seguindo paradigmas algorítmicos diferentes. Ambos os *softwares* são de distribuição livre e utilizados para estudos de anatomia cerebral, incluindo a segmentação de anatomia cortical e subcortical, fornecendo os respetivos volumes. Inicialmente fez-se um estudo sobre os conceitos de aquisição de imagem cerebral por RM e sobre as estratégias de segmentação deformáveis existentes. A segmentação por modelos deformáveis revelou-se produtiva com resultados prometedores, devido ao facto de ser um método flexível e capaz de segmentar casos mais complexos.

Antes de realizar a segmentação da nossa base de dados, efetuou-se

uma análise sobre os *softwares* utilizados, as estratégias de segmentação e as propriedades de ambos, onde foi possível observar o *modus operandi* de cada um, assim como as diferenças entre estes. De seguida realizou-se o processamento das imagens da amostra, composta por 35 casos com diferentes estados de saúde (saudável, presença de tumor ou quisto, epilepsia, autismo), de ambos os sexos e com idades entre os 5 e os 50 anos. No fim da segmentação, ambos forneceram dados volumétricos das estruturas subcorticais, que foram devidamente tabelados a fim de serem analisados e comparados. Para uma melhor visualização comparativa da diferença dos volumes obtidos realizou-se uma rede no *MeVisLab* que permitiu a sobreposição de ambos os resultados.

Os resultados demonstram que o *FreeSurfer* fornece valores, no geral, significativamente superiores aos do *VolBrain*, em alguns casos mais relevantes que outros. Tais diferenças são possíveis devido a questões algorítmicas e de *pipeline*. O *VolBrain* foi considerado mais fiável a nível de resultados que o *FreeSurfer*, pois este último tem tendência a superestimar as estruturas subcorticais.

Keywords

Volumetry, Magnetic Resonance Imaging, Subcortical Structures, Segmentation, VolBrain, FreeSurfer.

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is a diagnostic imaging technique frequently present in the clinical practice and in constant development. It is a modern and sophisticated method of image and signal acquisition, with high image quality, relevant to cerebral volumetry. Volumetry associated with MRI facilitates the comparison of volumetric data allowing to obtain more solid data on the volumes of cerebral structures. Currently, the interest in the development of methodologies for the analyses of structures and volumetric measurement has been increasing, so it is desirable that it becomes a more automated, fast and efficient method and able to perform image segmentation with reduced operator intervention.

This experimental study aims to compare the volume of subcortical structures between two different softwares to test the robustness of both. The softwares used, FreeSurfer and VolBrain, implements (semi) automatic segmentation strategies, following different algorithmic paradigms. Both softwares are freely available and are used for cerebral anatomy studies, including the segmentation of cortical and subcortical anatomy, providing the respective volumes. Initially, a study was made focusing on the concepts of MR imaging and on the existing deformable segmentation strategies. The segmentation by deformable models proved to be productive with promising results, due to the fact that it is a flexible method capable of segmenting more complex cases.

Before segmenting our data, we analyzed the characteristics of the softwares used, the segmentation strategies and the properties of both, being possible to observe the *modus operandi* of each one, as well as the differences between them. Next, the images of the sample, composed of

35 cases with different health states (healthy, presence of tumor or cyst, epilepsy, autism), of both genders and aged between 5 and 50 years, were processed. At the end of segmentation, both provided volumetric data from subcortical structures, which were tabulated for analysis and comparisons. For a better comparative visualization of the difference of the obtained volumes, a network in MeVisLab was performed to inspect the overlap of both results.

The results showed that FreeSurfer provides values that are generally significantly higher than those of VolBrain, in some cases more relevant than others. Such differences are possible due to algorithmic and pipeline issues. VolBrain was considered more reliable in terms of results than FreeSurfer, since the latter tends to overestimate the subcortical structures.

Índice

Agradecimentos.....	I
Palavras-chave.....	III
Resumo	III
Keywords	V
Abstract	V
Índice	VII
Lista de Figuras	IX
Lista de Tabelas	XI
Lista de Gráficos	XIII
Lista de Abreviaturas/Acrónimos	XV
1. Introdução	1
2. Imagem Cerebral por RM	5
2.1 Ressonância Magnética	5
2.1.1 Princípios Físicos.....	7
2.1.2 Formação das imagens	12
2.1.3 Agentes de Contraste	13
2.1.4 Artefactos	15
2.2 Cérebro	18
3. Processamento de Imagem	27
3.1 Estratégias de segmentação – Modelos deformáveis	28
3.1.1 Modelos deformáveis paramétricos	29
3.1.2 Modelos deformáveis estatísticos.....	31
3.1.3 Modelos deformáveis geométricos.....	34
3.1.4 Modelos deformáveis baseados em Atlas.....	35
4. Material e Métodos	41
4.1 Amostra.....	41
4.2 Softwares	43
4.2.1 FreeSurfer	43
4.2.2 VolBrain	45

4.2.3	<i>MeVisLab</i>	47
4.3	Métodos	49
4.3.1	Métodos de Segmentação do <i>FreeSurfer</i>	50
4.3.2	Métodos de Segmentação do <i>VolBrain</i>	56
4.3.3	Análise Estatística	61
5.	Resultados	63
6.	Discussão	73
7.	Conclusão.....	77
	Anexos	79
8.	Referência/Bibliografia	99
8.1	Referências das imagens.....	106

Lista de Figuras

<i>Figura 1 – Visualização dos componentes principais de um aparelho de Ressonância Magnética [1]</i>	<i>6</i>
<i>Figura 2 – Orientação dos spins na ausência (esquerda) e presença (direita) de um campo magnético [2].....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 3 – Alinhamento de spins sob presença de um campo magnético externo forte, B_0 [3] 8</i>	
<i>Figura 4 – Movimento de um spin ondulatório à volta do eixo do campo B_0: Precessão de Larmor [4]</i>	<i>8</i>
<i>Figura 5 – Sequência de pulso spin eco. Tempo de repetição (TR) do pulso de 90° e aplicação do tempo de eco (TE) do pulso de RF de 180° [5]</i>	<i>9</i>
<i>Figura 6 - Relaxação longitudinal [6].....</i>	<i>10</i>
<i>Figura 7 - Relaxação transversal [7]</i>	<i>10</i>
<i>Figura 8 – Tempo T1 (A) e Tempo T2 (B) de acordo com o tipo de tecido [8]</i>	<i>11</i>
<i>Figura 9 – Representação bidimensional da imagem de RM, no domínio das frequências (direita) no Espaço K, no domínio do tempo (esquerda) após a aplicação da transformação de Fourier (TF) [10]</i>	<i>13</i>
<i>Figura 10 – Efeito da administração de um agente de contraste T1 e T2 [11].</i>	<i>15</i>
<i>Figura 11 - A: Artefacto de movimento [12]; B: Artefacto de Aliasing [12]; C: Artefacto de tipo “Zipper” [13].</i>	<i>17</i>
<i>Figura 12 – Lobos Cerebrais [14]</i>	<i>20</i>
<i>Figura 13 – Áreas funcionais do córtex cerebral [14]</i>	<i>21</i>
<i>Figura 14 – Anatomia geral do encéfalo [15]</i>	<i>22</i>
<i>Figura 15 – Ressonância magnética da cabeça de um indivíduo adulto [16]</i>	<i>23</i>
<i>Figura 16 - Corte axial do cérebro [17]</i>	<i>24</i>
<i>Figura 17 - Corte axial do cérebro [17]</i>	<i>24</i>
<i>Figura 18 - Corte coronal do cérebro [17]</i>	<i>25</i>
<i>Figura 19 - Corte coronal do cérebro [17]</i>	<i>25</i>
<i>Figura 20 - Corte sagital do cérebro [17]</i>	<i>26</i>
<i>Figura 21 - Corte sagital do cérebro [17]</i>	<i>26</i>
<i>Figura 22 - Esquematização das técnicas dos Modelos Deformáveis</i>	<i>29</i>

<i>Figura 23 - Funcionamento de um Atlas Simples</i>	<i>37</i>
<i>Figura 24- Funcionamento de um Multi-Atlas [18]</i>	<i>39</i>
<i>Figura 25 - Layout de uma das ferramentas de visualização do software Freesurfer, o FreeView [19]</i>	<i>45</i>
<i>Figura 26 - Exemplo de um relatório fornecido pelo VolBrain [20]</i>	<i>46</i>
<i>Figura 27 - Layout do software MeVisLab</i>	<i>47</i>
<i>Figura 28 - Rede do MeVisLab para uma visualização comparativa</i>	<i>49</i>
<i>Figura 29 – Representação de um registo esférico [21]</i>	<i>51</i>
<i>Figura 30 - Esquema dos principais passos do recon-all [22]</i>	<i>56</i>
<i>Figura 31 - Etapas do pipeline de processamento do VolBrain</i>	<i>58</i>
<i>Figura 32 - Pipeline do VolBrain [23]</i>	<i>60</i>
<i>Figura 33 – Resultados da segmentação das estruturas subcorticais pelo VolBrain (A) e pelo FreeSurfer (B) nos três planos anatómicos (esquerda para a direita) axial, coronal e sagital, num caso com tumor (caso 4)</i>	<i>63</i>
<i>Figura 34 - Resultados da segmentação das estruturas subcorticais pelo VolBrain (A) e pelo FreeSurfer (B) nos três planos anatómicos (esquerda para a direita) axial, coronal e sagital, num caso saudável (caso 25)</i>	<i>64</i>
<i>Figura 35 – Exemplo de segmentação das estruturas subcorticais num caso de tumor de dimensões significativas (não incluído na amostra) no VolBrain</i>	<i>65</i>
<i>Figura 36 – Boxplots do hemisfério direito calculado pelo FreeSurfer da amígdala (A), do putâmen (B) e do hipocampo (C)</i>	<i>67</i>
<i>Figura 37 – Visualização 3D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) para o accumbens (A), a amígdala (B), o núcleo caudado (C) e o hipocampo (D) de um caso saudável (caso1)</i>	<i>68</i>
<i>Figura 38 – Visualização 3D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) para o globo pálido (A), o tálamo (B), o putâmen(C) e o ventrículo lateral (D) de um caso saudável (caso1)</i>	<i>69</i>
<i>Figura 39 - Visualização 2D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) nos três planos anatómicos para o accumbens de um caso saudável (caso32)</i>	<i>70</i>
<i>Figura 40 - Visualização 2D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) nos três planos anatómicos para a amígdala de um caso saudável (caso32)</i>	<i>70</i>

Lista de Tabelas

<i>Tabela 1 – Tabela comparativa das cores dos tecidos entre os tempos T1 e T2 numa RM cerebral [9].....</i>	<i>11</i>
<i>Tabela 2 - Valores característicos da amostra</i>	<i>42</i>
<i>Tabela 3 – Média (em cm³) e \pm Desvio-padrão (DP) dos volumes das estruturas subcorticais da amostra em cada hemisfério obtidas pelos softwares e respetivos resultados da análise estatística comparativa</i>	<i>66</i>
<i>Tabela 4 - Média (em cm³) e \pm Desvio-padrão (DP) dos volumes das estruturas subcorticais obtidas por cada software para cada hemisfério e respetivos resultados da análise estatística comparativa</i>	<i>71</i>
<i>Tabela 5 - Tabela comparativa entre os programas</i>	<i>74</i>
<i>Tabela 6 - Resultados da estatística descritiva para a amígdala</i>	<i>85</i>
<i>Tabela 7 - Resultados da estatística descritiva para o putâmen.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabela 8 - Resultados da estatística descritiva para o ventrículo lateral.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabela 9 - Resultados da estatística descritiva para o núcleo caudado.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 10 - Resultados da estatística descritiva para o tálamo.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 11 - Resultados da estatística descritiva para o globo pálido</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 12 - Resultados da estatística descritiva para o hipocampo</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 13 - Resultados da estatística descritiva para o accumbens</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 14- Resultados dos volumes da amígdala e do putâmen</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 15 - Resultados dos volumes do ventrículo lateral e do núcleo caudado</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 16 - Resultados dos volumes do tálamo e do globo pálido</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 17 - Resultados dos volumes do hipocampo e do accumbens.....</i>	<i>92</i>

Lista de Gráficos

<i>Gráfico 1 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado da amígdala</i>	<i>95</i>
<i>Gráfico 2 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do putâmen.....</i>	<i>95</i>
<i>Gráfico 3 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do ventrículo lateral.....</i>	<i>96</i>
<i>Gráfico 4 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do núcleo caudado.....</i>	<i>96</i>
<i>Gráfico 5 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do tálamo.....</i>	<i>97</i>
<i>Gráfico 6 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do globo pálido</i>	<i>97</i>
<i>Gráfico 7 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do hipocampo</i>	<i>98</i>
<i>Gráfico 8 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do accumbens</i>	<i>98</i>

Lista de Abreviaturas/Acrónimos

2D	Duas Dimensões
3D	Três Dimensões
AAM	<i>Active Appearance Models</i> - Modelos Ativos de Aparência
ASM	<i>Active Shape Models</i> - Modelos de Forma Ativa
CA	<i>Classifier Atlas</i>
cm³	Centímetros cúbicos
DP	Desvio-Padrão
EEG	Eletroencefalografia
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
Gb	<i>Gigabyte</i>
GC	<i>Gaussian Classifier</i>
ICC	Cavidade intracraniana
MEG	Magnetoencefalografia
MHz	<i>Mega-hertz</i>
mm³	Milímetros cúbicos
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NABS	<i>Non-local Automatic Brain Hemisphere Segmentation</i>
NICE	<i>Non-local Intracranial Cavity Extraction</i>
RAM	<i>Random Access Memory</i>
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
T1, T2, T2*	Tempo, ponderações em RM

Nota: é de salientar que ao longo do texto deste projeto algumas palavras serão mantidas em inglês (e em itálico) devido a serem usualmente utilizadas na área e para não perderem o significado na tradução.

1. Introdução

A área da Imagiologia Médica, como meio complementar de diagnóstico, tem vindo a ser expandida para além das técnicas de visualização e exames minuciosos usados para exploração do corpo humano. Esta área possibilita a obtenção de informação relativa à fisiologia e anatomia de órgãos internos de um modo não-invasivo através das mais variadas técnicas atualmente existentes, como a Ressonância Magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*), o Raio-X, a Tomografia Computorizada e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET, *Positron Emission Tomography*). Estas metodologias possibilitam desejavelmente uma deteção precoce de doenças, uma melhor coordenação de tratamentos médicos e mesmo um melhor conhecimento geral da atividade molecular dos organismos vivos. Embora os métodos de aquisição de imagem sejam diferentes entre si, todos seguem o mesmo princípio básico: uma forma de energia dirigida interage com o corpo humano, dessas interações resultam sinais que permitem mapear uma propriedade física com relevância clínica, no espaço e no tempo. Depois essa energia é recolhida por um filme ou por sensores e transformada num sinal digital passível de ser analisado computacionalmente.

Entre as principais técnicas de diagnóstico por imagem inclui-se a técnica por Ressonância Magnética Nuclear. É um o método de aquisição de imagem e sinal, moderno e sofisticado, utilizando um campo magnético forte e ondas de radio de baixa energia para formar imagens de alta resolução [1]. Esta técnica, foi inicialmente descrita em 1946 por *Felix Bloch*, em *Stanford*, e *Edward Purcel*, em *Harvard*, dois cientistas laureados com o prémio Nobel da Física, em 1952. Inicialmente, durante o período de 1950 a 1970, foi desenvolvida a espectroscopia por RM, utilizada para análises moleculares físicas e químicas baseada no princípio de *spin eco*, descoberto por *E.L. Hahn*, já conhecido desde 1949. A evolução da RM foi rápida depois dos anos 70, com os trabalhos desenvolvidos por *Paul C. Lauterbur*, *William Moore*, *Waldo Hinshaw* e *Peter Mansfield* e com os quais foi possível a obtenção das primeiras imagens do corpo humano utilizando o método de RM [2]. Tornou-se popular devido à elevada qualidade de imagem produzida, nomeadamente na discriminação de tecidos moles, e devido à relativa segurança para o indivíduo, ao contrário de outros métodos de diagnósticos por imagem, em que se deve controlar a quantidade de

exames anuais a que um mesmo doente é submetido no sentido de minimizar o efeito das radiações ionizantes [3]. No ramo das Neurociências, é estudada não só a estrutura, a volumetria e morfometria, mas também a função (fisiologia os processos mentais mais complexos do ser humano), como a linguagem e a consciência através dos exames de RM e fMRI (*Funcional MRI*). Estes são importantes ferramentas de apoio ao diagnóstico, permitindo aos especialistas um estudo aprofundado das patologias do sistema nervoso e do comportamento humano [4].

A volumetria associada a RM permite ter dados mais concretos a nível dos volumes das estruturas cerebrais, o que facilita a comparação de dados volumétricos. A volumetria associada a RM tem-se revelado uma ferramenta promissora pela sua especificidade, tanto para fins de diagnóstico como para o acompanhamento da evolução do quadro clínico, através de avaliação de mudanças de tamanho e morfologia de estruturas, o que a torna especialmente importante no tratamento de certas doenças, como por exemplo as doenças oncológicas.

Atualmente, existe um crescente interesse no desenvolvimento de metodologias que permitem a análise de estruturas anatómicas e a medição volumétrica, de uma forma mais automática, rápida e eficaz, fomentando a criação de sistemas computacionais que realizem a segmentação de imagem com intervenção mínima do operador, ou, no limite que concretizem a segmentação de forma (semi-)automática. Estes sistemas têm vindo a ser continuamente desenvolvidos a fim de obter resultados satisfatórios com o menor custo computacional possível. A segmentação é uma das principais técnicas utilizada para a análise de imagens anatómicas e tem como objetivo a separação das regiões ou objetos nela representados mediante a deteção de algumas propriedades de descontinuidade e similaridade, como por exemplo nível de cor, textura, entre outros.

Este trabalho é um estudo experimental, em que foi realizado o processamento de imagens de RM cerebral através de dois *softwares* diferentes num grupo de 35 indivíduos. O principal objetivo é a comparação do volume de estruturas subcorticais entre 2 *softwares* diferentes, o *FreeSurfer* e o *VolBrain*, que implementam estratégias de segmentação (semi-)automática, seguindo dois paradigmas algorítmicos diferentes. A volumetria permite a comparação direta e quantitativa do desempenho de cada programa a nível do cálculo dos

volumes das estruturas subcorticais. O *FreeSurfer* é um *software* de distribuição livre, desenvolvido pelo Laboratório de Neuroimagem Computacional do Centro *Athinoula A.Martinos* de Imagem Biomédica [35]. É utilizado para o estudo da anatomia cortical e subcortical, assim como para a análise e visualização de dados de neuroimagem funcional. O *VolBrain* é um sistema online de volumetria cerebral, gratuito, que fornece volumes e segmentações das estruturas cerebrais, de forma totalmente automática [38]. Após o processamento das imagens foi realizado um estudo comparativo do desempenho dos *softwares* através do cálculo de métricas morfológicas associadas a estruturas cerebrais profundas.

A presente dissertação está dividida em 7 Capítulos. Após uma introdução geral no primeiro capítulo, no Capítulo 2 são apresentados conceitos relacionados com a aquisição de imagem cerebral por Ressonância Magnética, assim como a morfologia do cérebro. No Capítulo 3, dedicado aos métodos de segmentação, são descritas as estratégias de segmentação deformáveis, assim como as suas vantagens e desvantagens. De seguida, no Capítulo 4, são caracterizados o material e métodos utilizados para realizar a segmentação e volumetria das estruturas cerebrais. No Capítulo 5, são sumariados os resultados. Por último, no Capítulo 6 e 7 são feitas as considerações finais, com a discussão dos resultados obtidos, uma pequena conclusão e possíveis perguntas a serem respondidas em trabalhos futuros.

2. Imagem Cerebral por RM

Ao longo deste capítulo, são introduzidos alguns conceitos de RM, nomeadamente, os princípios físicos que permitem perceber o funcionamento dos equipamentos, a formação das imagens, a natureza do contraste observado nas imagens, e os artefactos que podem perturbar as imagens. De seguida, é apresentada a anatomia geral do cérebro, a localização e a constituição das estruturas corticais e subcorticais.

2.1 Ressonância Magnética

A Imagiologia por Ressonância Magnética (RM) é uma técnica frequentemente requisitada por permitir a produção de imagens de alto contraste de tecidos moles [5]. Os princípios físicos foram descritos pela primeira vez por *Bloch* e *Purcell* em 1946 [1], rapidamente surgiram aplicações na área da química e da bioquímica, particularmente a espectroscopia [6], permitindo a aquisição de informações sobre as estruturas das moléculas ou ainda da taxa de reação das substâncias. No entanto, só em 1977 é que foram realizados os primeiros exames por RM de corpo inteiro de um humano [7], nomeadamente do tórax. Durante os anos 70 *Lauterbur* e *Mansfield* desenvolveram técnicas básicas de imagem [1], mas foi só na década de 80 que a RM se tornou uma ferramenta de diagnóstico indispensável.

Contrariamente a outras técnicas de imagem, nomeadamente as baseadas em Raio-X, a RM não usa radiação ionizante para gerar imagens de alta resolução. É uma técnica não invasiva que se baseia na interação entre os núcleos de hidrogénio e uma configuração controlada de campos magnéticos externos. Os sinais de RM envolvidos no processo de formação de imagem são, de alguma forma, dependentes dos níveis de hidrogénio no corpo, cuja maioria se encontra na água, ou seja, vai permitir distinguir os tecidos, nomeadamente os tecidos moles, com base nas diferenças de teor de água e nos tempos de relaxação intrínsecos, determinantes no contraste das imagens. O caso dos tecidos moles do cérebro é

um caso paradigmático, sendo facilmente identificáveis os tecidos de substância branca e cinzenta com interferência mínima dos ossos do crânio.

O equipamento de RM é composto essencialmente por um tubo (*gantry*) e uma bobine (Figura 1). O indivíduo entra na máquina e fica rodeado por um grande íman, que fica situado dentro da *Gantry*, onde se gera um campo magnético estático na ordem das 60 mil vezes o campo magnético terrestre (para equipamento a 3 Tesla). Ao entrar na máquina, os *spins* nucleares (momento magnético dos núcleos de hidrogénio, de carga positiva), que se encontram em direções aleatórias, alinham-se na direção do campo magnético estático. O indivíduo é exposto a um breve pulso de ondas de radiofrequência (RF) que desalinham os *spins* nucleares. Quando as ondas rádio são desligadas, estes voltam a alinhar-se ao campo magnético, libertando energia veiculada por ondas de radiofrequência. Estas ondas são detetadas por sensores existentes numa antena e após processamento, o computador converte-as em sinal e imagem [5]. A existência de bobines de gradiente permite a localização.

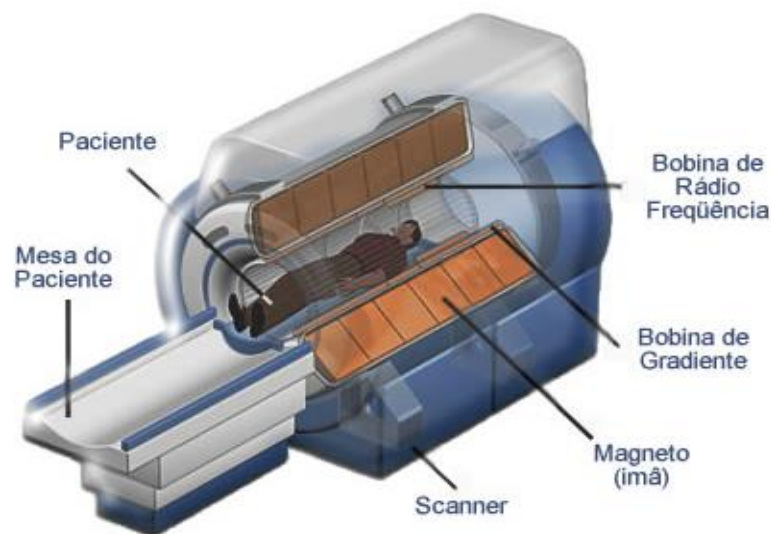


Figura 1 – Visualização dos componentes principais de um aparelho de Ressonância Magnética [1]

2.1.1 Princípios Físicos

Os núcleos de hidrogénio (protões), tendo carga positiva, têm momento magnético, também designado de *spin* nuclear. Estes comportam-se como minúsculos ímanes rotativos em torno de um eixo próprio, podendo ser representados por vetores. Em ausência de campo magnético externo os *spins* estão orientados aleatoriamente e a magnetização total é nula (Figura 2) [7][8].

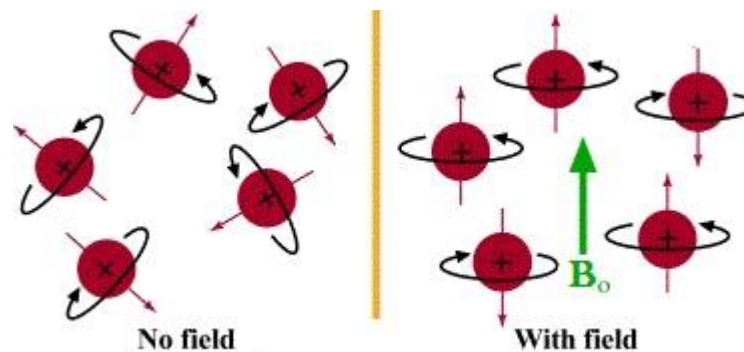


Figura 2 – Orientação dos spins na ausência (esquerda) e presença (direita) de um campo magnético [2]

Sob o efeito de um campo magnético externo, chamado de B_0 , os *spins* nucleares alinham-se na sua direção (Figura 3). Alguns dos *spins* alinham-se com o campo (sentido paralelo - estado de baixa energia) e outros alinham-se contra o campo (sentido antiparalelo - estado de alta energia). A percentagem de *spins* antiparalelos é extremamente reduzida, pelo que a magnetização total tem a direção e sentido paralelo a B_0 [7][8].

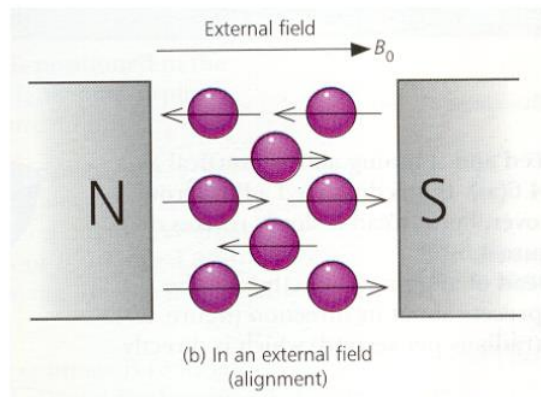


Figura 3 – Alinhamento de spins sob presença de um campo magnético externo forte, B_0 [3]

Spins ondulatórios (ou de precessão) movimentam-se à volta do eixo do campo B_0 , num movimento cónico, não perfeitamente alinhado com o campo magnético. Este fenómeno é chamado de *Spin Precession* ou *Precessão de Larmor* (Figura 4), e tem tipicamente uma frequência na ordem das dezenas de MHz. Esta frequência de precessão, frequência de *Larmor* (ω_0), é diretamente proporcional à intensidade do campo magnético principal: $\omega_0 = \gamma B_0$, em que γ é a constante de proporcionalidade ou razão giromagnética e é uma característica intrínseca do núcleo [7][8].

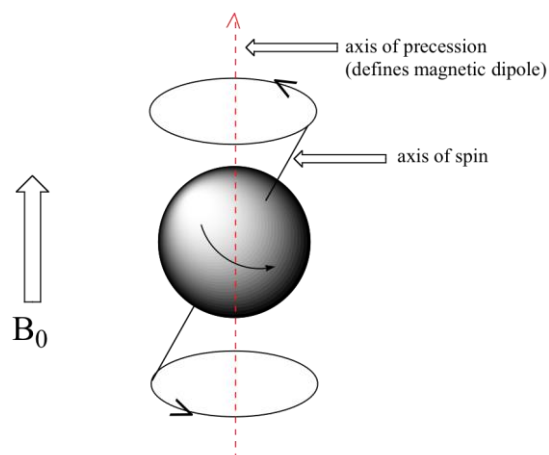


Figura 4 – Movimento de um spin ondulatório à volta do eixo do campo B_0 : Precessão de Larmor [4]

Se for aplicado um estímulo externo de frequência igual à frequência de *Larmor*, os prótons absorvem energia, transitando para um estado energético superior. Este estímulo

externo é aplicado na forma de um pulso de oscilações de campo magnético na gama da radiofrequência (RF). Um pulso RF à frequência de *Larmor* não só excita os prótons, mas também os força a precessar em fase com o pulso e, por conseguinte, uns com os outros. Isto é crucial uma vez que a precessão em fase é a origem do sinal de RM [7][8].

Em condições de ressonância os prótons precessam em fase. Só os prótons que giram com a mesma frequência que o pulso RF irão responder a esse pulso de RF. Há uma modificação do equilíbrio de *spin* e uma absorção da energia eletromagnética por núcleos atômicos, que é chamado de excitação. Quando o sistema retorna desse estado de desequilíbrio ao equilíbrio (relaxação), o sistema liberta a energia recebida, voltando ao estado de menor energia eletromagnética [7][8].

Após a aplicação de um pulso de RF de excitação a 90° (o pulso de RF a 90° transfere energia para o vetor de magnetização transpondo-o para o plano transversal), por exemplo, ocorrem dois mecanismos diferentes de relaxação:

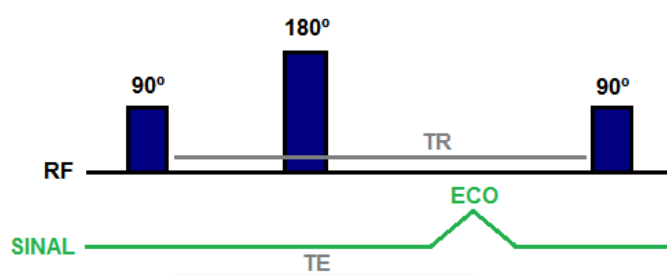


Figura 5 – Sequência de pulso spin eco. Tempo de repetição (TR) do pulso de 90° e aplicação do tempo de eco (TE) do pulso de RF de 180° [5]

- relaxação longitudinal (tempo característico T_1) (Figura 6), relativa à componente na direção do campo B_0 , ocorre devido à troca de energia entre os *spins* e a rede de átomos no meio (*spin-rede*). É caracterizada por uma curva exponencial. A constante temporal T_1 é, por definição, o tempo necessário para a magnetização longitudinal recuperar 63% do seu valor inicial [8].

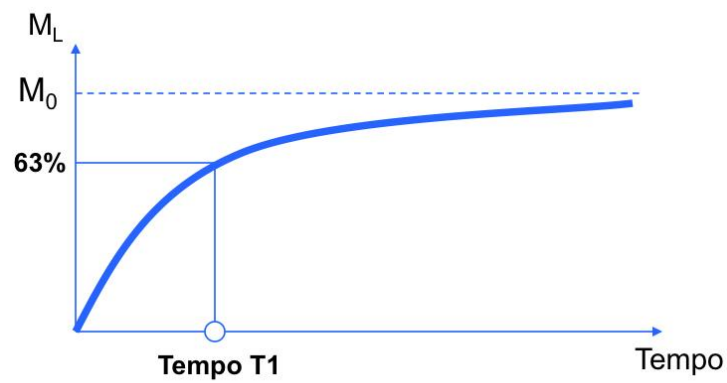


Figura 6 - Relaxação longitudinal [6]

- relaxação transversal (tempo característico T2) (Figura 7), ocorre devido à interação entre prótons excitados vizinhos (*spin-spin*, específico do tecido) provocando uma perda acumulada na fase seguindo um decaimento exponencial. A constante temporal T2 é, por definição, o tempo necessário para a magnetização transversal ao campo B_0 atingir 37% da magnitude inicial após excitação [8].

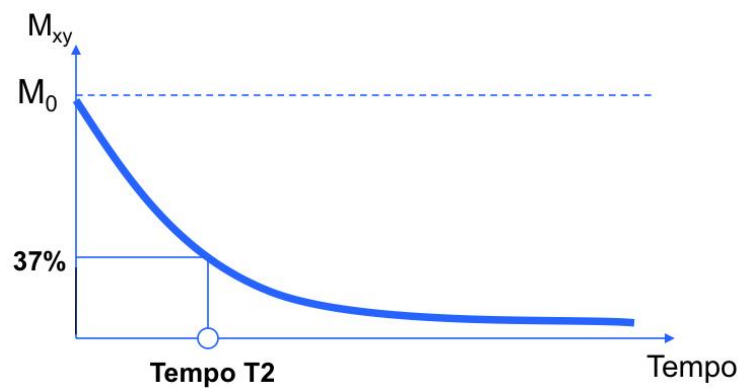


Figura 7 - Relaxação transversal [7]

Existem dois tempos de relaxação T2 diferentes. A não uniformidade do campo magnético e as mudanças químicas fazem com que haja decaimento de sinal mais rápido que o T2, chamado de T2*. O tempo de decaimento T2* não é um processo constante ou de

relaxamento. Os principais parâmetros que contribuem para $T2^*$ são as interações *spin-spin*, a uniformidade do campo magnético, a susceptibilidade magnética e os efeitos de mudança química.

A relaxação transversal é mais rápida do que a relaxação longitudinal. O contraste em RM deve-se aos diferentes tempos de relaxação ou à diferente intensidade de prótons que caracterizam os vários tecidos [8][9].

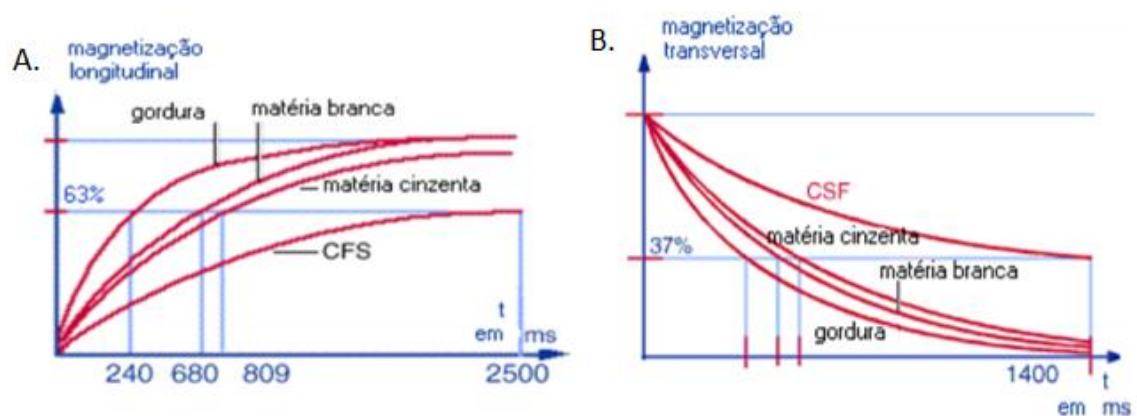


Figura 8 – Tempo T1 (A) e Tempo T2 (B) de acordo com o tipo de tecido [8]

Tabela 1 – Tabela comparativa das cores dos tecidos entre os tempos T1 e T2 numa RM cerebral [9]

Tecido	Tempo T1	Tempo T2
Líquido Cefalorraquidiano	Escuro	Brilhante
Substância Branca	Claro	Cinza escuro
Córtex	Cinzento	Cinza claro
Gordura (dentro da medula óssea)	Brilhante	Claro
Inflamação (infecção, desmielinização)	Escuro	Brilhante

2.1.2 Formação das imagens

O sinal de RM emitido durante as fases de relaxação é uma mistura de ondas RF moduladas, simultaneamente, em amplitude, frequência e fase. Estes parâmetros definem aquilo que se designa como o espaço K e que corresponde, matematicamente, à Transformada de *Fourier* da função representativa da imagem a adquirir [8][9]. A localização no espaço K é determinada pelas (modulações) codificações de fases e frequência aplicadas do exterior por campos magnéticos externos (gradientes) seletivamente controlados.

Neste contexto, a formação de imagem RM culmina, após digitalização apropriada, com a transformada inversa de *Fourier* implementada com o algoritmo *Fast Fourier Transform* (FFT).

O conceito de frequência espacial refere-se à periodicidade com a qual os valores da intensidade da imagem mudam. O espaço K é um conceito abstrato, que pode ser visto como uma matriz em tons de cinza, cada ponto da matriz corresponde a uma intensidade de sinal e uma posição no tempo. Cada linha do espaço K é preenchida por um eco codificado por uma amplitude diferente do gradiente de fase. Resumindo, o espaço K é uma matriz com amostras da transformada de *Fourier*. Na periferia do espaço K estão mapeados os sinais de baixa amplitude, e nas linhas perto do centro do espaço K estão mapeados os sinais de maior amplitude, o que na imagem RM resultam num contraste preto e branco (Figura 9) [8][9].

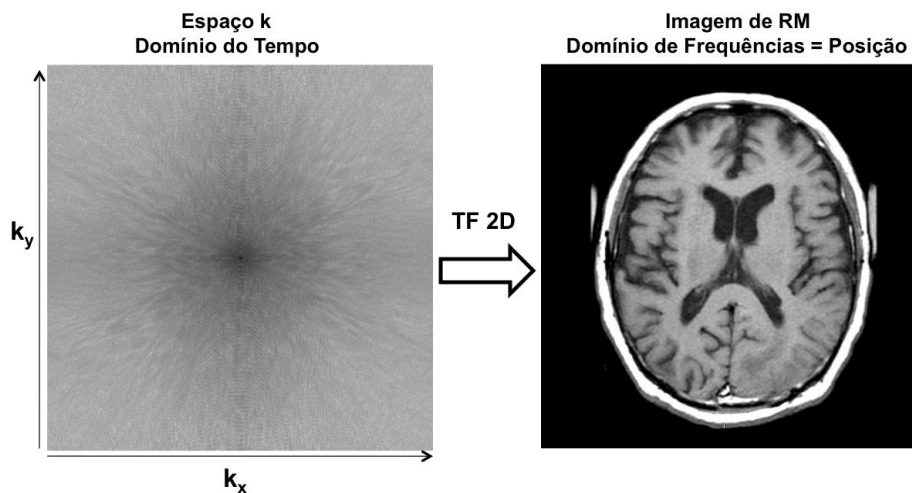


Figura 9 – Representação bidimensional da imagem de RM, no domínio das frequências (direita) no Espaço K, no domínio do tempo (esquerda) após a aplicação da transformação de Fourier (TF) [10]

Em suma, a formação da imagem de RM realiza-se em cinco etapas [10]:

1. O indivíduo entra na máquina de RM, onde um campo magnético B_0 estável e uniforme, provoca o alinhamento dos *spins*;
2. Ocorre excitação da secção em estudo por meio de pulsos RF com a frequência de *Larmor*;
3. Para a codificação espacial aplicam-se gradientes de campo, produzidos por bobines, nas diferentes direções;
4. O sinal é adquirido enquanto o sistema recupera o estado de equilíbrio e a digitalização é feita;
5. É feita a reconstrução da imagem com a Transformada de *Fourier*.

2.1.3 Agentes de Contraste

Ao longo dos anos, têm sido desenvolvidos vários métodos e conceitos de modo a manipular o contraste na imagem pela supressão e/ou destaque de certas estruturas e tecidos. Estes métodos foram adicionados às opções de diagnóstico da imagem de RM e são habitualmente utilizados para resolver questões específicas.

Apesar do fato de que o contraste inerente na imagem de RM poder ser tecnicamente potenciado pela ampla variedade de sequências de pulsos para formação de imagem, certas questões de diagnóstico beneficiam da aplicação de agentes de contraste, sendo que o mais utilizado, é o gadolínio. Os agentes de contraste paramagnéticos são chamados de agentes positivos. O efeito sobre T1 e T2 é semelhante, mas como o tempo T1 nos tecidos é muito maior do que T2, o efeito predominante em concentrações baixas é o de encurtamento de T1. Assim, os tecidos que adotam esses agentes ficam brilhantes numa sequência ponderada em T1, ocorrendo o oposto para T2 (Figura 10) [9].

Os agentes de contraste negativos influenciam a intensidade do sinal normalmente diminuindo T2* e T2, escurecendo a região de interesse. Os agentes de contraste de ferro (partículas que mostram magnetismo permanente) e super paramagnéticos (partículas de ferro que têm o tamanho reduzido e que perdem as suas características magnéticas permanentes) produzem gradientes locais de campo magnético que perturbam a homogeneidade do campo magnético local. O T2 é reduzido devido à difusão da água através destes gradientes de campo. No entanto, o seu efeito principal é uma redução em T2* [9].

Os efeitos dos agentes de contraste são observados mais facilmente usando sequências de gradiente de eco onde os efeitos T2* são mantidos. Este tipo de efeito é referido como efeito de susceptibilidade, e é dependente da intensidade do campo [9].

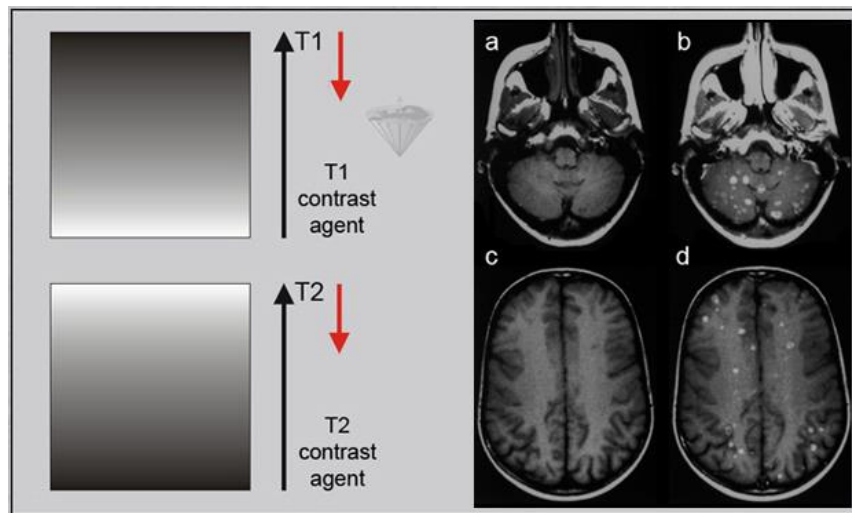


Figura 10 – Efeito da administração de um agente de contraste T1 e T2 [11].

As figuras do lado esquerdo representam a influência do contraste positivo (T1) e negativo (T2) na intensidade do sinal. Do lado direito: as imagens de pré-contraste (a e c), de dois casos, não mostram qualquer lesão, após administração de contraste (b e d) são visíveis vários metástases.

Além da administração de agentes de contraste, existem técnicas não invasivas que permitem melhorar o contraste das imagens. Uma delas é a técnica de supressão, como por exemplo, a supressão de gordura e fluidos, usando um pulso de RF da frequência apropriada que elimina o sinal de um tecido específico (pulso de pré-saturação) [9].

2.1.4 Artefactos

À semelhança do que ocorre com as restantes modalidades imagiológicas, também a RM está sujeita a vários tipos de acontecimentos que podem prejudicar a qualidade das imagens obtidas e comprometer o diagnóstico. É necessário saber reconhecer estes artefactos de forma a minimizá-los, quer tenham origem nos componentes de aquisição de imagens, ou em características do próprio indivíduo.

Alguns artefactos assemelham-se a estados patológicos o que requer exames, replicados ou pelo uso de outras modalidades de diagnóstico para excluir a patologia. Normalmente, os artefactos podem ser facilmente reconhecidos quando suas causas são conhecidas [9].

Os principais tipos de artefactos são [11]:

- **Artefactos de movimento** (Figura 11.A): o movimento do indivíduo dentro do *scanner* durante a aquisição provoca perda de sinal;
- **Artefactos metálicos**: a presença de objetos metálicos no corpo pode criar pequenos campos eletromagnéticos que interferem na formação do sinal;
- **Aliasing** (Figura 11.B): é um efeito produzido quando uma ou mais dimensões do objeto de estudo são maiores do que o campo de visão (FOV) da imagem adquirida. As regiões fora do campo de visão são codificadas erradamente e aparecem “dobradas” e em cima da estrutura examinada;
- **Artefacto de desvio ou deslocamento químico** (*Chemical Shift*): é causado pelos diferentes ambientes químicos da gordura e da água;
- **Artefacto por fuga de RF**, tipo “Zipper” (Figura 11.C): é produzido devido a saída de RF da sala ou interferência de RF externa;
- **Cross Talk**: ocorre quando se utiliza 0.0mm de espaçamento entre um corte e o outro.

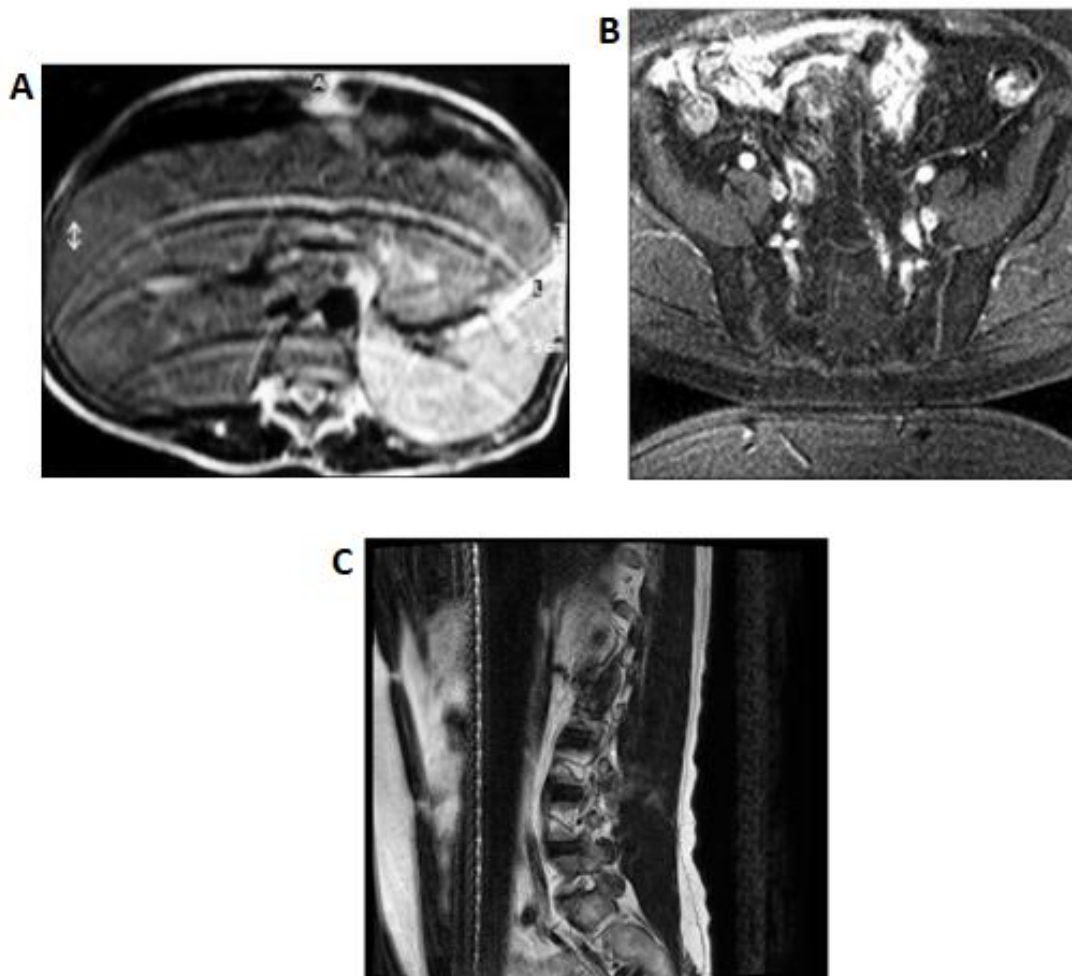


Figura 11 - A: Artefacto de movimento [12]; B: Artefacto de Aliasing [12]; C: Artefacto de tipo "Zipper" [13].

O campo magnético principal pode ser distorcido por uma série de fatores fora da sala de realização das imagens, por exemplo, por grandes objetos ferro-metálicos permanentes ou não, como elevadores ou veículos que passam. O campo deve ser blindado, uma operação realizada normalmente pelo fabricante do equipamento durante a instalação. Hoje em dia são raros os artefactos devidos a algo que esteja no exterior. Para que ocorram artefactos ou até acidentes durante um exame, todos os objetos metálicos, como joias (incluindo piercings) e relógios, devem ser removidos, e uma mudança de roupa é recomendável [9].

A nível de implantes, o exame de RM pode ser inseguro para doentes ou indivíduos portadores de alguns implantes, devido ao movimento ou deslocação de objetos feitos com

materiais ferromagnéticos, ou devido ao aquecimento do implante por indução de correntes elétricas. É necessário realizar um estudo sobre o material implantado antes de poder realizar qualquer exame de RM.

Os artefactos podem ser causados pelos pigmentos ferromagnéticos usados nos olhos e outras maquilhagens (por exemplo, rímel) e tatuagens. Isso pode resultar numa qualidade de imagem bastante reduzida, particularmente no caso de estudos da órbita [9].

Os artefactos de RM podem ser evitados ou corrigidos à medida que o radiologista se familiariza com os tipos de artefactos mais comuns. Um entendimento das causas destes artefactos permite fazer alterações nas técnicas de obtenção de imagem, para eliminá-los ou reduzi-los.

2.2 Cérebro

O cérebro constitui a estrutura mais complexa e desconhecida do corpo humano, sendo, no entanto, a que representa o maior potencial no que toca à interação do ser humano com o meio que o rodeia, controlando a maioria dos seus comportamentos e processos mentais.

O Sistema Nervoso Central é constituído pelo encéfalo e a medula espinal. Por sua vez, o próprio encéfalo pode dividir-se, em cérebro, tronco encefálico e cerebelo.

O cérebro está anatomicamente dividido em dois hemisférios, direito e esquerdo, pela fissura longitudinal mediana e que juntos correspondem a 83% da massa total do encéfalo. Estes dois hemisférios estão conectados por fibras de substância branca que formam o corpo caloso. A fissura transversa separa os hemisférios cerebrais do cerebelo.

Anatomicamente, de modo global, pode-se dividir o cérebro em cinco lobos, de acordo com a sua localização relativa aos ossos do crânio, exceto o lobo da ínsula (Figura 12) [5]:

- **Lobo Frontal:** localizado abaixo do osso frontal, preenche a fossa do crânio anterior. Este estende-se posteriormente até ao sulco central, que separa o lobo

frontal do lobo parietal. O lobo frontal contém as áreas funcionais que planejam, iniciam e executam o movimento motor, incluindo o movimento dos olhos e a produção da fala.

- **Lobo parietal:** abaixo dos ossos parietais, estende-se posteriormente do sulco central até ao sulco parietoccipital. Está separado do lobo temporal pelo sulco lateral. O lobo parietal está especialmente relacionado com o processamento de estímulos sensitivos permitindo: a percepção consciente da sensibilidade somática geral; a percepção espacial dos objetos, sons e partes do corpo; e a compreensão da fala.

- **Lobo occipital:** situa-se abaixo do osso occipital, forma a parte posterior do cérebro e contém o córtex visual, a partir do sulco parieto-occipital, sendo a zona especializada na visão.

- **Lobo temporal:** parte lateral do hemisfério, localiza-se na fossa média do crânio abaixo do osso temporal e é separado dos lobos parietal e frontal sobrejacentes pelo sulco lateral profundo. Contém o córtex auditivo e o córtex olfatório. Além disso, opera no reconhecimento de objetos, palavras, feições e na compreensão da linguagem.

- **Ínsula (“ilha”):** está inserida profundamente no sulco lateral e é coberta por partes dos lobos temporal, parietal e frontal. Em certas imagens representativas não aparece dado estar coberta pelos outros lobos. Esta é responsável pelo córtex gustatório, ou seja, o paladar e está envolvida no processamento de emoções.

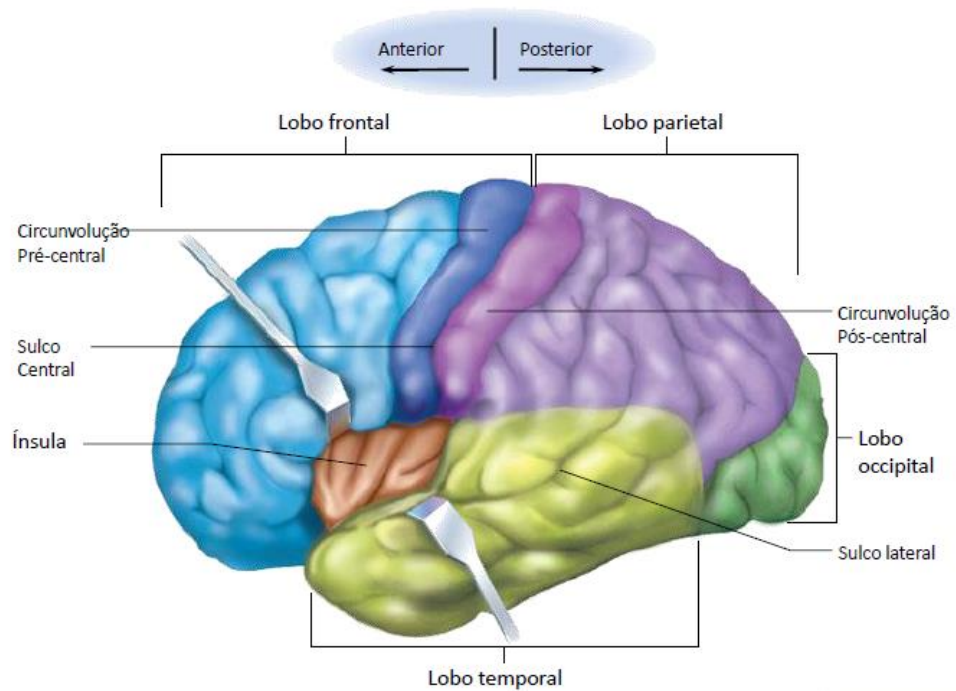


Figura 12 – Lobos Cerebrais [14]

O córtex cerebral é o “conjunto executivo”, composto por substância cinzenta. Este dobra-se em si mesmo, contendo muitos giros e sulcos que triplica a sua superfície, correspondendo a 40% da massa total do encéfalo. É responsável pela capacidade de realizar as funções mentais superiores, permitindo que as pessoas tenham consciência de si mesmas e das suas sensações, iniciem e controlem os movimentos voluntários e comuniquem, lembrem e compreendam. Tem três áreas funcionais: áreas sensitivas, que permitem a perceção consciente da sensibilidade; áreas de associação, que integram informações diversas para viabilizar a ação intencional; e áreas motoras, para controlo das funções motoras voluntárias (Figura 13) [5].

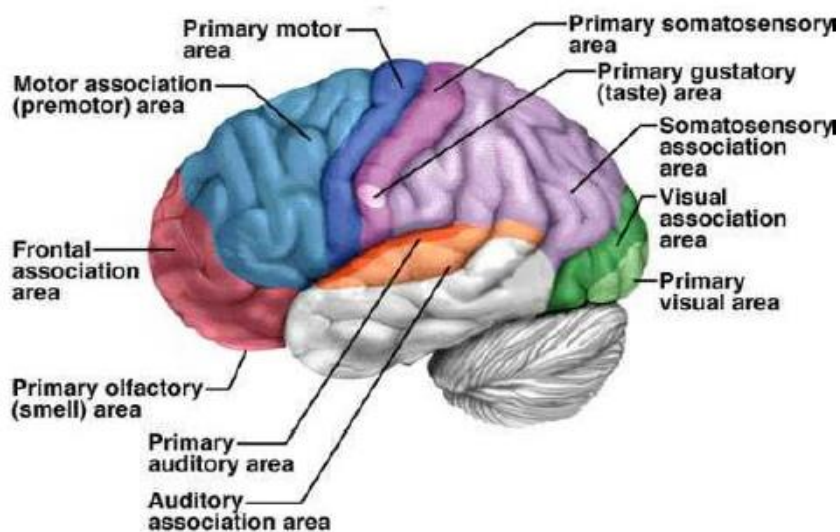


Figura 13 – Áreas funcionais do córtex cerebral [14]

O cérebro, contido no encéfalo, controla a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a pressão arterial. Também mantém a homeostase do ambiente interno através do controle da divisão autônoma do sistema nervoso e do sistema endócrino. O encéfalo executa tarefas de alto nível, tarefas associadas a inteligência, consciência, memória, integração sensório-motora, emoção e comportamento [5].

É classificado em quatro partes (Figura 14):

- **Tronco encefálico**, a mais caudal das quatro partes, composto por:
 - **Bulbo**: é contínuo com a medula espinal ao nível do forame magno do crânio;
 - **Ponte**: é uma saliência entre o mesencéfalo e o bulbo que liga o tronco encefálico ao cerebelo;
 - **Mesencéfalo**: está situado entre o diencéfalo e a ponte. A sua cavidade central é o aqueduto do mesencéfalo, que divide o mesencéfalo em teto, posteriormente, e pedúnculos cerebrais, anteriormente.

- **Cerebelo:** está situado em posição dorsal à ponte e ao bulbo, dos quais está separado pelo quarto ventrículo. Funcionalmente, o cerebelo suaviza e coordena os movimentos do corpo que são dirigidos por outras regiões do encéfalo, e ajuda a manter a postura e o equilíbrio.

- **Diencefalo:** forma a parte central do prosencéfalo e é rodado pelos hemisférios cerebrais. É constituído por:

- **Tálamo:** estrutura oval que corresponde a 80% do diencefalo;

- **Hipotálamo:** é a parte inferior do diencefalo e forma as paredes inferolaterais do terceiro ventrículo;

- **Epitálamo:** é a terceira e mais dorsal parte do diencefalo, forma parte do teto do terceiro ventrículo e consiste num pequeno grupo de núcleos.

- **Telencéfalo** também chamado cérebro, visto anteriormente [5].

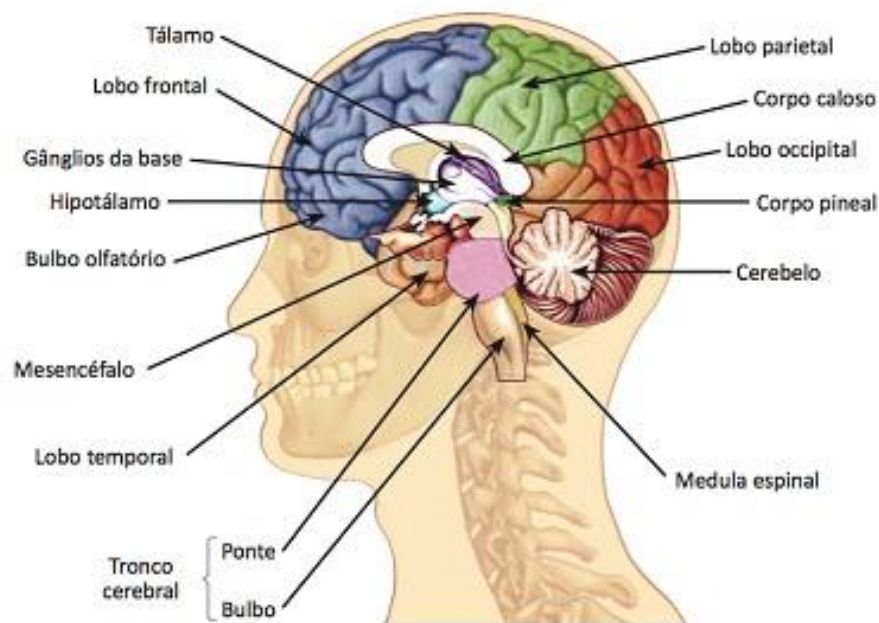


Figura 14 – Anatomia geral do encéfalo [15]

A RM é uma técnica imagiológica para o cérebro de excelência pois através desta é possível distinguir, com grande detalhe, a substância branca lipídica (mielinizada) da substância cinzenta, mais aquosa do encéfalo. Muitos tumores são revelados com nitidez devido à diferente composição, em água, dos tecidos circundante. Além disso, através da RM foi já possível detetar tumores que não foram percebidos pela observação direta durante uma cirurgia exploratória [5]. Os tecidos moles das articulações, ligamentos e cartilagens também são bem visualizados com a RM.

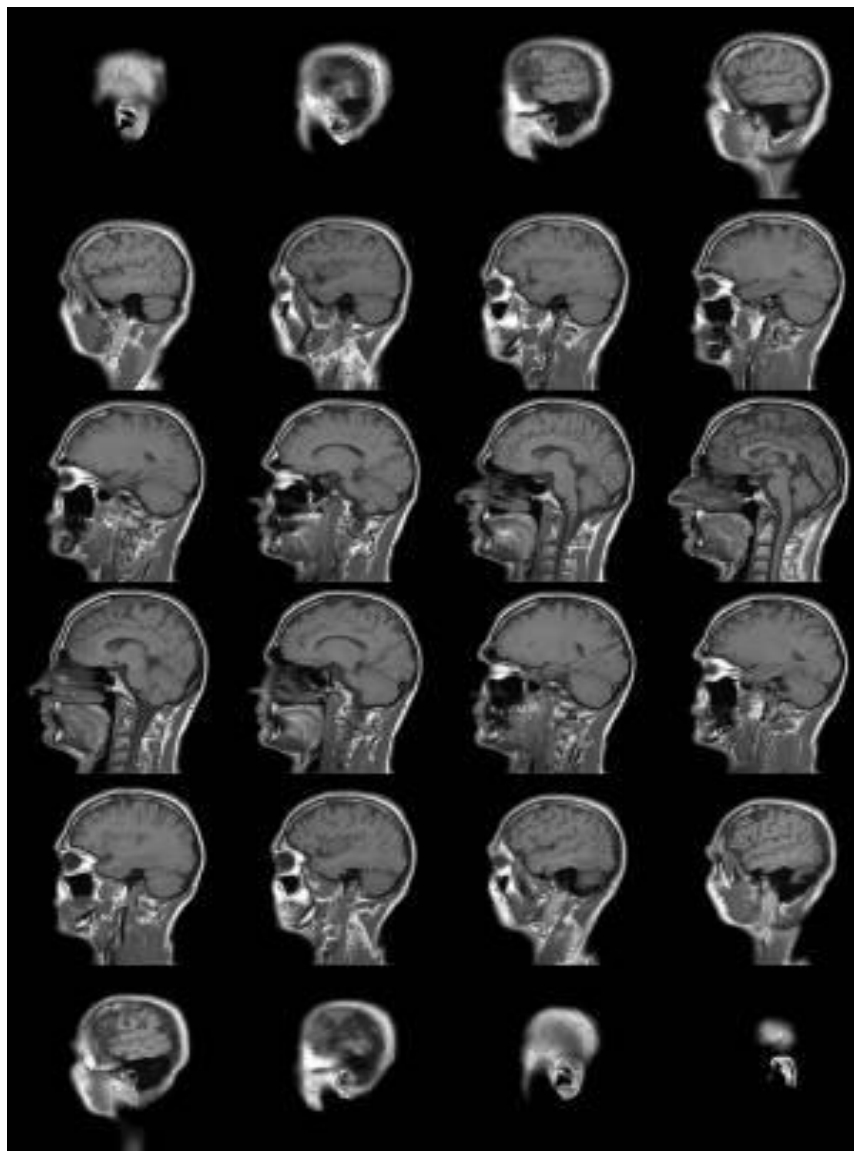


Figura 15 – Ressonância magnética da cabeça de um indivíduo adulto [16]



Figura 16 - Corte axial do cérebro [17]

Legenda: 1 – Insula; 2 – *Septum pellucidum*; 3 – Joelho, corpo caloso; 4 – Núcleo caudado; 5 – Ramo anterior da capsula interna; 6 – Putâmen; 7 – Tálamo; 8 – Ramo do fórnix

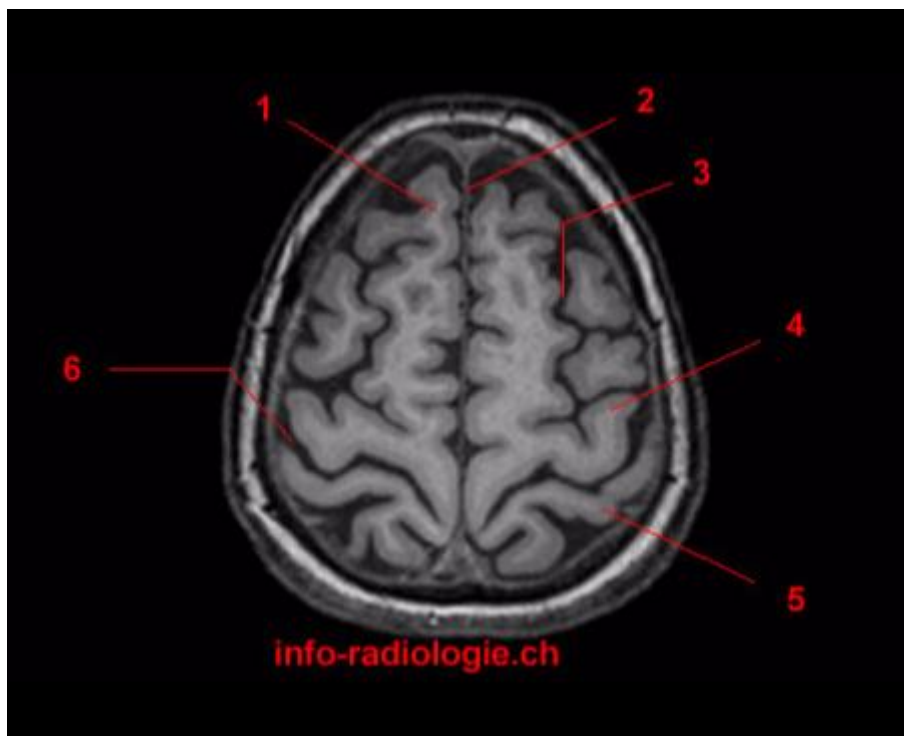


Figura 17 - Corte axial do cérebro [17]

Legenda: 1 – Giro frontal superior; 2 – Fissura inter-hemisférica; 3 – Sulco frontal superior; 4 – Giro pré-central; 5 – Giro pós-central; 6 – Sulco.

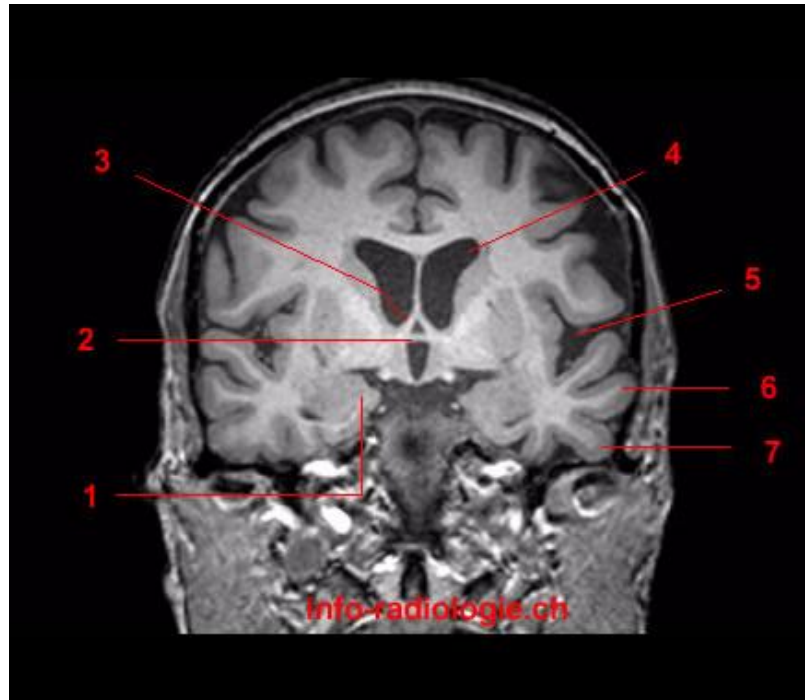


Figura 18 - Corte coronal do cérebro [17]

Legenda: 1 – Hipocampo; 2 – Comissura anterior; 3 –Fórnix; 4 – Ventrículo lateral; 5 – Sulco lateral; 6 – Giro temporal médio; 7 – Giro temporal inferior.

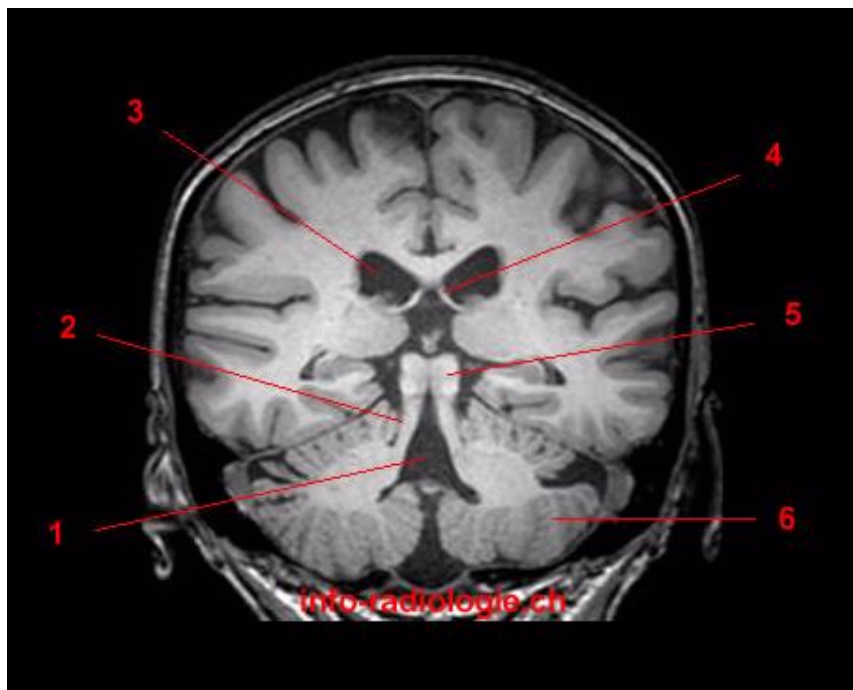


Figura 19 - Corte coronal do cérebro [17]

Legenda: 1 – Quarto ventrículo; 2 – Pedúnculo cerebelar superior; 3 – Ventrículo lateral; 4 – Fórnix; 5 – Colículo; 6 – Hemisfério cerebral.

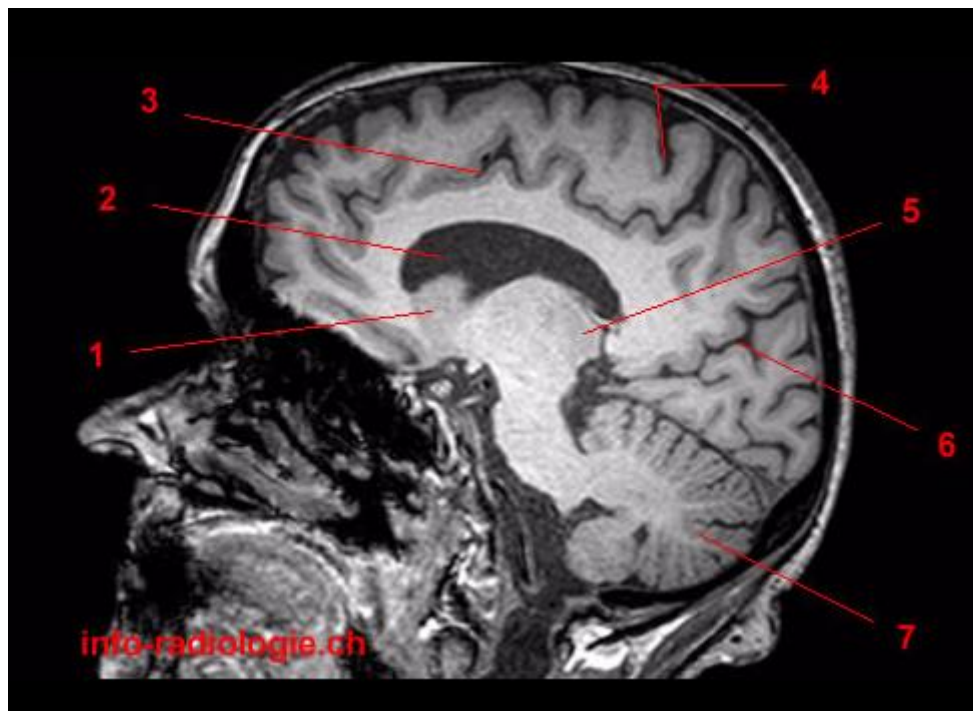


Figura 20 - Corte sagital do cérebro [17]

Legenda: 1 – Núcleo caudado; 2 – Ventrículo lateral; 3 – Sulco cingulado; 4 – Sulco central; 5 – Tálamo; 6 – Sulco parieto-occipital; 7 – Cerebelo.



Figura 21 - Corte sagital do cérebro [17]

Legenda: 1 – Hipocampo; 2 – Sulco central; 3 – Ventrículo lateral; 4 – Pólo occipital; 5 – Giro occipito-temporal medial.

3. Processamento de Imagem

Neste capítulo é abordada a segmentação, principalmente as estratégias de segmentação deformáveis. Inicialmente é feita uma breve introdução aos modelos deformáveis, apresentando as principais características, vantagens e desvantagens dos modelos mais usados.

Um sistema de processamento de imagem é constituído por diversas etapas, nomeadamente: a formação e aquisição da imagem, a digitalização, o pré-processamento, a segmentação, o pós-processamento, a extração de atributos, a classificação e o reconhecimento [12].

A segmentação é uma das etapas do processamento de imagem e visa a divisão desta nos vários objetos/regiões que a constitui. Através da segmentação é possível localizar um objeto, ou até mesmo extraí-lo do resto da imagem. Existem inúmeras técnicas computacionais para segmentação de imagens [15].

As propriedades básicas de níveis de cinza em imagens monocromáticas, como as imagens de RM, descontinuidade e similaridade, são geralmente utilizadas pelos algoritmos de segmentação de imagens [16]. Os algoritmos de segmentação podem ser classificados como manuais, semiautomáticos e automáticos. Nos algoritmos de segmentação semiautomáticos, a intervenção manual é utilizada para fornecer pontos característicos da estrutura a ser segmentada ou para fixar os limites da região onde esta é encontrada. Na segmentação automática não há intervenção humana. Entretanto, pode haver intervenção, para eventuais correções da segmentação obtida (semi-automática) [15][16].

As diferentes técnicas/algoritmos que existem para a segmentação de imagens podem ser divididas em três grandes grupos: as técnicas baseadas em limiarizações (*Thresholding*), em *Clustering* e em Modelos Deformáveis [15].

3.1 Estratégias de segmentação – Modelos deformáveis

A segmentação por modelos deformáveis é uma área de investigação ativa, tem sido na área da imagem médica que a sua aplicação se tem revelado mais produtiva, na segmentação de imagens (2D e 3D), com resultados prometedores. Comparados com os métodos anteriores, baseados em limiarização e em *clustering*, os algoritmos baseados em modelos deformáveis são mais flexíveis e podem ser usados para segmentações mais complexas [13].

Kass et al [14] apresentaram o primeiro modelo deformável, chamado de *Snakes*, como um contorno ativo que reage às características da imagem. Na prática, o utilizador inicia o modelo perto da região de interesse e permite que ele se deforme de acordo com as estruturas da imagem, ou seja, começa-se por indicar um contorno inicial que, de acordo com uma analogia de evolução mecânica, permite chegar ao contorno final [15].

Neste tipo de modelo, a maioria das estratégias utilizadas passam pela otimização de funções objetivo, procurando encontrar um compromisso entre um termo de energia baseado na imagem e outro termo relacionado com uma energia interna ou modelo de forma (tipicamente, a suavidade de pontos adjacentes). Formular a deformação de um contorno como uma frente de onda que se propaga (pode ser considerada como uma iso-linha de uma função envolvente) é uma alternativa aos modelos baseados na otimização de uma função objetivo [13].

As maiores vantagens dos modelos deformáveis são a sua habilidade para produzir curvas ou superfícies a partir da imagem (capacidade de segmentar), a incorporação de suavização, tornando-os menos sensíveis ao ruído e a falsos contornos. A necessidade de interação manual para iniciar o modelo e escolher os parâmetros apropriados é a sua maior limitação [17]. O fato de gerarem representações baseadas em pixéis ou vóxeis podem dificultar a análise e interpretação dos objetos segmentados, mas se a segmentação orientada a vóxeis for credível é relativamente fácil chegar a outro tipo de representação.

Dentro dos modelos deformáveis encontram-se várias técnicas (Figura 22), como contornos ativos ou *Snakes*, Modelos Ativos, os *Level-Set* e os Atlas.

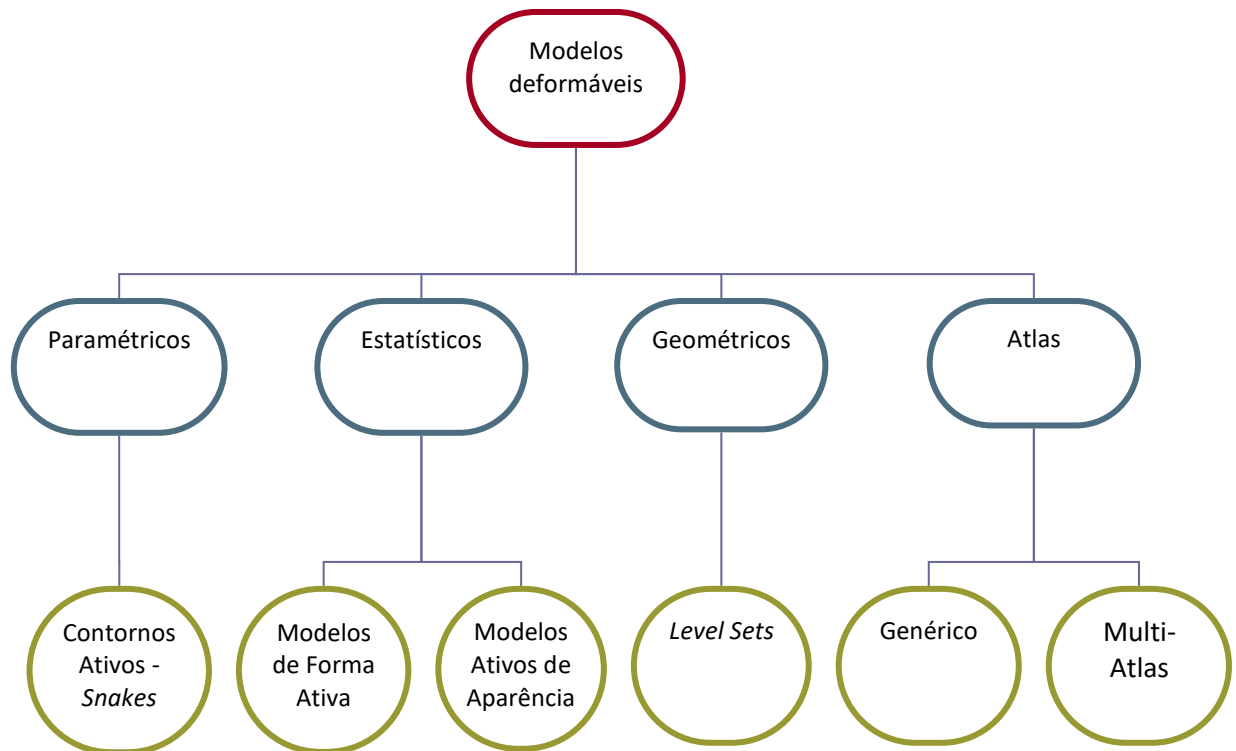


Figura 22 - Esquematização das técnicas dos Modelos Deformáveis

3.1.1 Modelos deformáveis paramétricos

Os modelos de contornos ativos, considerados modelos deformáveis paramétricos, foram introduzidos pela primeira vez em 1988, por *Kass et al.*, sob o nome de *Snakes* [18]. Estes representam curvas e superfícies explicitamente na sua forma paramétrica durante a deformação, ou seja, estas são definidas no domínio de uma imagem, e podem mover-se sob a influência de forças internas, definidas a partir da própria curva ou superfície, e forças externas, determinadas pelas características da imagem [19].

O método de contornos ativos (*Snake*) é um processo iterativo que tem como princípio a deformação fundada na minimização de energia interna e externa [20][21]. A *Snake* é um modelo que possui a capacidade de se deformar até se adequar ao objeto de interesse, exibindo um comportamento dinâmico [20].

É possível controlar a *Snake* através duma função energia. Esta função está dividida em três partes, energia interna e externa e outras restrições impostas *a priori*. A energia interna está relacionada com a elasticidade e rigidez [21] e impõe uma restrição de suavidade [20], responsável pela deformação. A energia externa depende de pontos de interesse na imagem - contornos, linhas ou pontos – relacionada com as características da imagem é responsável por atrair a *Snake* em direção à borda do objeto [20].

A *Snake* oferece robustez para com o ruído na imagem, falhas nos contornos das estruturas e permite a integração dos elementos de um contorno numa descrição matemática consistente e coerente. Este método permite que, a representação dos contornos apurados possa ter uma precisão *subpíxel*, importante em aplicações médicas [20].

Uma das vantagens dos métodos de deteção de contornos prende-se com o facto de serem computacionalmente rápidos e não necessitarem de informação prévia sobre o conteúdo da imagem. Por outro lado, são muito sensíveis ao ruído, não se adaptam a mais do que uma região em simultâneo e, frequentemente, não conseguem conter os limites de toda a imagem, gerando linhas descontínuas e com falhas. Deste modo, torna-se posteriormente necessário aplicar outras técnicas de processamento de imagem, pelo que estes métodos são raramente usados sozinhos, mas sim como uma etapa de pré-processamento antes da segmentação [15].

Com o objetivo de ultrapassar as limitações das *Snakes*, alguns autores propuseram uma variante, as *T-snakes* (*Topology Adaptable Snakes*), que incluem a capacidade de reparametrização, permitindo a modificação da sua topologia. À medida que uma *T-snake* se deforma de acordo com a influência das forças externas e internas, ela é periodicamente reparametrizada. Quando colide com ela própria ou com outra, divide-se em duas ou mais partes, ou desaparece, alterando assim a sua topologia [13][22].

3.1.2 Modelos deformáveis estatísticos

Os Modelos de Forma Ativa e Modelos Ativos de Aparência são considerados modelos estatísticos. Os modelos estatísticos são utilizados para representar objetos em imagens. A forma de um objeto é representada por um conjunto de n pontos, que podem estar em qualquer dimensão. Geralmente, os pontos estão em duas ou três dimensões. Nas duas ou três dimensões, consideramos habitualmente a transformação da Similaridade (translação, rotação e escala). A forma global de um objeto não muda quando ele está em movimento ou rotação [23].

As melhorias e estudos recentes dos modelos estatísticos permitem que técnicas estatísticas formais sejam aplicadas a um conjunto de formas, possibilitando a análise das diferenças de formas e as mudanças que ocorreram.

O objetivo dos modelos estatísticos é, derivar modelos que nos permitem analisar novas formas e sintetizar formas semelhantes às de um conjunto de treino. O conjunto de treino, normalmente, costuma ser um conjunto de imagens que foram marcadas manualmente, mesmo existindo sistemas de *landmarking* automáticos [23]. Ao analisar as variações da forma ao longo do conjunto de treino, é construído um modelo que pode imitar essa variação.

São consideradas componentes de modelo estatístico os *landmarks*, o alinhamento do conjunto de treino (a técnica mais popular é a *Procrustes Analysis*), a variação da forma de modelagem, os AAM (Modelos Ativos de Aparência) e os ASM (Modelos de Forma Ativa) [23].

Os Modelos de Forma Ativa (ASM) foram desenvolvidos por *Cootes et.al.* para combinar modelos estatísticos de forma de objeto com novas imagens. Estes têm sido utilizados, com sucesso, em muitas áreas, incluindo reconhecimento de rostos, inspeção industrial e interpretação de imagens médicas. Mais tarde foram expandidos para a pesquisa em imagens 3D [24].

Os Modelos Ativos de Aparência (AAM) foram introduzidos mais recentemente, mas podem ser entendidos como uma extensão dos anteriores. Provando serem muito bem-sucedidos para interpretar e localizar imagens de rostos, utilizam informações, como contornos ou texturas para localizar pontos de interesse (*landmarks*). Estes são capazes de detetar diversos *landmarks*, simultaneamente, com robustez, o que permite obter uma melhor correspondência facial através da combinação do modelo de textura e de forma. Posteriormente, os AAM foram aplicados à interpretação de imagens médicas, e adaptados para modelar e pesquisar imagens de cor [24].

Enquanto que os ASM, procuram combinar um conjunto de pontos de modelo com uma imagem, mas a sua evolução está sujeita a um modelo estatístico que combina forma e intensidades (cor) de forma, os AAM, procuram combinar a posição dos pontos do modelo e uma representação da textura do objeto numa imagem.

O algoritmo dos ASM é um método rápido e robusto que combina um conjunto de pontos controlados por um modelo de base, criando uma nova imagem, ou seja, procura se os pontos (conjunto de *landmarks*) com a definição do modelo de base num novo objeto com as mesmas características do modelo de base. Uma pesquisa é feita à volta da posição atual de cada ponto para encontrar um ponto próximo que melhor corresponda a um modelo da textura esperada no *landmark*, isto é, os conjuntos de pontos são alinhados automaticamente de forma a minimizar a distância entre pontos correspondentes [13]. Os ASM são implementados numa estrutura de múltiplas resoluções, isto é, primeiro realiza-se a procura do objeto numa imagem, e depois a localização é aperfeiçoada sucessivamente numa série de imagens mais finas.

Os AAM, ao contrário dos ASM, em vez de localizarem pontos controlados por um modelo, procura minimizar a diferença entre uma nova imagem e uma sintetizada pelo modelo de aparência [24]. É feita uma Análise em Componentes Principais das *landmarks* e dos valores dos níveis de cinzento no interior do objeto, o que permite gerar instâncias plausíveis a nível da geometria, e também da textura. O processo de otimização da segmentação é guiado pela diferença entre os valores reais dos níveis de cinzento e os valores modelados [13]. Assim, pode ser usado para criar imagens sintéticas completas de objetos modelados. Os AAM usam a diferença entre a imagem sintetizada atual e a imagem

de destino para atualizar seus parâmetros. Aqui também é utilizada uma implementação de múltiplas resoluções, que é mais eficiente [24]. Em ambos os casos, a implementação de múltiplas resoluções vai permitir, por um lado uma boa localização inicial aproximada baseada na estrutura global da imagem e, por outro lado, um refinamento da segmentação (a resoluções maiores), podendo produzir benefícios tanto na qualidade do ajuste final, como no custo computacional [13].

Ambos usam o mesmo modelo estatístico da forma dos objetos, o que corresponde ao uso de um conjunto de pontos (*landmarks*), dando informações sobre as variações válidas de forma de um conjunto de treino de imagens rotuladas [24].

Existem três principais diferenças entre os dois algoritmos:

1. Os ASM usam apenas modelos de forma em pequenas regiões sobre cada ponto de referência, enquanto os AAM usam um modelo de aparência de toda a região;
2. Os ASM procuram a volta da posição atual, ao longo de perfis normais até ao limite, enquanto os AAM apenas analisam a imagem sob a posição atual;
3. Os ASM essencialmente procuram minimizar a distância entre os pontos do modelo e os pontos correspondentes encontrados na imagem, enquanto os AAM procuram minimizar a diferença entre a imagem do modelo sintetizada e a imagem alvo [24].

Apesar de existirem diferenças, estes dois métodos apresentam características comuns:

1. Os modelos de forma asseguram que a segmentação apenas pode produzir formas plausíveis;
2. Os modelos de aparência de níveis de cinzento, asseguram a colocação do objeto numa localização onde a estrutura da imagem, à volta do contorno e dentro do objeto, é semelhante à esperada, a partir das imagens de treino;
3. Ambos se baseiam num algoritmo que ajusta o modelo através da minimização de uma função de custo, em geral, usando uma abordagem multiresolução.

Estes métodos são baseados em protótipos, o que os torna facilmente adaptáveis a novas aplicações. A grande limitação para utilizar estes modelos é a necessidade de colocar *landmarks* nas imagens de treino, fazendo com que seja um trabalho excessivo em algumas aplicações. O desenvolvimento de melhores métodos automáticos de anotação de imagens poderá diminuir esse problema [13].

3.1.3 Modelos deformáveis geométricos

Os modelos geométricos possibilitam que sejam efetuadas mudanças na topologia da curva inicial durante a formação desta. São modelos baseados nos métodos *level set*, onde a deformação da curva inicial é realizada de acordo com características geométricas do contorno do objeto e dirigida por uma função, a função objetivo. Uma função objetivo consiste, por exemplo, na deformação do contorno formulado como uma frente de onda que se propaga e que, na prática, é considerada como um *level set* de valor zero de uma função envolvente. A função envolvente pode ser expressa na forma de uma equação diferencial, em que um termo de velocidade força a paragem da propagação de acordo com a informação obtida, a partir da imagem a segmentar como, por exemplo, o gradiente ou o divergente desta.

Este modelo tem a particularidade de se adaptar à topologia do objeto e depende unicamente de características geométricas, como o gradiente, modelando rapidamente o objeto em questão. O processo de segmentação incorpora uma curva inicial que é o *level set* de nível zero de uma superfície de dimensão superior, e faz evoluir essa superfície de modo a que esse *level set* convirja para as estruturas a segmentar. Uma vantagem em relação aos modelos paramétricos é o facto da função *level set* se manter válida, mesmo quando a curva altera a sua topologia.

A facilidade de adaptação da topologia pode, no entanto, conduzir a resultados indesejáveis, produzindo formas com topologia não consistente com a da estrutura a detetar. Uma outra desvantagem do modelo é a formulação implícita, que mesmo

constituindo um sistema matemático válido, é menos conveniente que a explícita a nível da facilidade de incorporação de mecanismos de controlo, tais como, forças externas adaptadas às imagens ou à interação do utilizador [13].

Os avanços nesta área tiveram a sua origem por volta de 1988 com *S. Osher* e *J. A. Sethian* [25] e têm sido aplicados à imagem médica por vários autores desde então [26].

3.1.4 Modelos deformáveis baseados em Atlas

Um atlas, no contexto de segmentação, é uma imagem para a qual existe uma segmentação considerada correta para a estrutura de interesse. O atlas pode ser a imagem de um único indivíduo, se ele for considerado um bom representante médio da população ou uma compilação das imagens de vários indivíduos [27].

A construção realista da anatomia do cérebro é uma tarefa demorada, especialmente quando é destinada a descrever dados humanos variáveis, isto é, cada cérebro tem particularidades diferentes a nível de volumes e forma. Deste modo, é necessário criar um atlas que represente bem a população-alvo em estudo. Repositórios de atlas públicos foram criados, para fornecer à comunidade científica dados de RM para acompanhar as segmentações manuais (ou anotações) realizadas por radiologistas e especialistas. A contribuição destes repositórios é dupla: primeiro, permitem a formação de novos algoritmos de segmentação e, segundo permitem que os dados de avaliação sejam estandardizados para os algoritmos desenvolvidos [27].

Uma das vantagens dos métodos de segmentação por atlas é que a informação relacionada com as regiões, bem como o tipo de estrutura a que se referem, é transferida do atlas para a imagem, resultando numa segmentação com classes conhecidas, diferente do que acontece nos métodos não-supervisionados. Porém, um dos principais problemas do método é o registo com imagens que apresentam estruturas e formas diferentes das presentes no atlas. Este problema ocorre principalmente em indivíduos com lesões ou tumores. Por isso, o método é mais apropriado para segmentação de indivíduos com órgãos

saudáveis [28]. Os métodos baseados em múltiplos atlas e atlas probabilísticos, em geral, funcionam melhor para este fim [29].

3.1.4.1 Atlas Simples

As primeiras tentativas de construção do atlas no cérebro humano foram baseadas num indivíduo único, atlas simples. O atlas simples é, muitas vezes, uma imagem de volume que selecionada num conjunto de dados para ser representativa dos objetos (da população em geral) a serem segmentados noutras imagens (média do tamanho, formas ou intensidade). Isto é, no contexto de segmentação, é uma imagem para a qual existe uma segmentação considerada correta da estrutura de interesse. O atlas pode ser a imagem de um único indivíduo, se este for considerado um bom representante médio da população ou uma média das imagens de vários indivíduos [27].

Os atlas podem ser utilizados de várias formas no processo de segmentação. Na sua forma mais simples, um único atlas é registado diretamente com a imagem-alvo. Através do registo, as duas imagens são alinhadas o mais precisamente possível uma com a outra. Este processo, normalmente, envolve um alinhamento linear, que coloca as duas imagens no mesmo sistema de coordenadas (matriz 12×12), e um registo não-linear, subsequente, em que se procuram sobrepor as estruturas internas de forma fina (mapa de deformação). As regiões segmentadas do atlas são então transferidas de volta à imagem-alvo através da transformação inversa que originou o registo da imagem. Este método é chamado de Atlas-Simples. A Figura 23 representa o seu funcionamento.

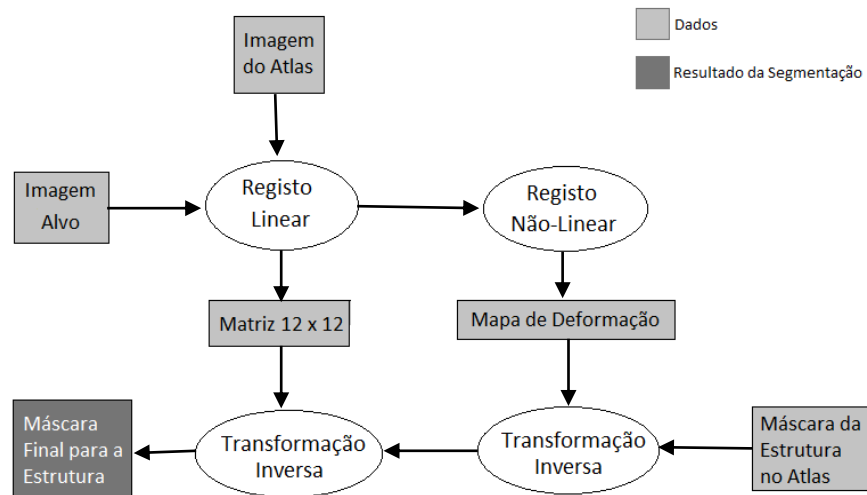


Figura 23 - Funcionamento de um Atlas Simples

A principal desvantagem da utilização de um único atlas é que a segmentação de indivíduos com anatomia muito diferente da imagem do atlas é prejudicada, já que os métodos de registo têm precisão limitada [30].

3.1.4.2 Atlas Probabilístico

Os atlas simples não têm em consideração a diversidade da anatomia humana, pois a diferença anatômica entre indivíduos é muito grande para que um só atlas possa representar adequadamente todos os cérebros. Os atlas simples estão limitados às características do indivíduo único, o que não representa a população e a variabilidade estrutural entre os indivíduos. Para caracterizar melhor a variabilidade das estruturas anatômicas, existem atlas construídos com base em diferentes indivíduos, ou seja, uma amostra mais representativa, que oferecem uma estratégia eficaz para analisar as variações de desenvolvimento, idade ou patológicas. Partindo do princípio que, em certas circunstâncias, um limite de confiança estatística é mais apropriado que uma representação absoluta da neuroanatomia [31]. Estes atlas são frequentemente citados como atlas

populacionais, estatísticos ou probabilísticos. São modelos que estão em evolução contínua, pois novas imagens podem ser facilmente incluídas. Além disso, a população representada por um atlas probabilístico pode ser facilmente subdividida em grupos de acordo com critérios específicos (idade, sexo, origem, doença, etc.).

Ao criar um atlas probabilístico, com base na população, é necessário ponderar em várias questões como selecionar um espaço de referência ou o método de registo para o alinhamento de dados. Têm sido propostas novas estratégias para criar modelos de média imparcial e registo de vários sujeitos [29].

3.1.4.3 Multi-Atlas

Uma outra forma de ter uma amostra representativa é o registo de vários atlas diferentes com o volume-alvo. As regiões segmentadas obtidas de cada atlas devem ser combinadas para obtenção da segmentação final através de técnicas de fusão de segmentação. Esta técnica é conhecida como Multi-Atlas, e tem a vantagem de possibilitar a segmentação de dados de indivíduos com variabilidade anatómica maior (média do tamanho, formas ou intensidade).

Os atlas que possuem uma base de dados própria podem ser registados numa imagem alvo e suas segmentações podem ser transformadas e fundidas ou combinadas para fornecerem uma estimativa de segmentação para a consulta. Se cada atlas é registado com a imagem de consulta, o custo computacional da segmentação aumenta linearmente com o tamanho da base de dados. Mais importante, é a população representada pelos atlas ser heterogénea, por exemplo em termos de idade, morfologia ou patologia.

Por vezes, este método é descrito como fusão classificadora ou fusão de etiqueta, como ilustrado na Figura 24. Esta abordagem Multi-Atlas para segmentação reduz o efeito de erros associados a atlas simples e individuais. A precisão melhora à medida que os atlas são combinados. Para melhor performance é necessário ter um número representativo das

características selecionadas, como por exemplo uma classe de idade, sexo, morfologia ou patologia [32].

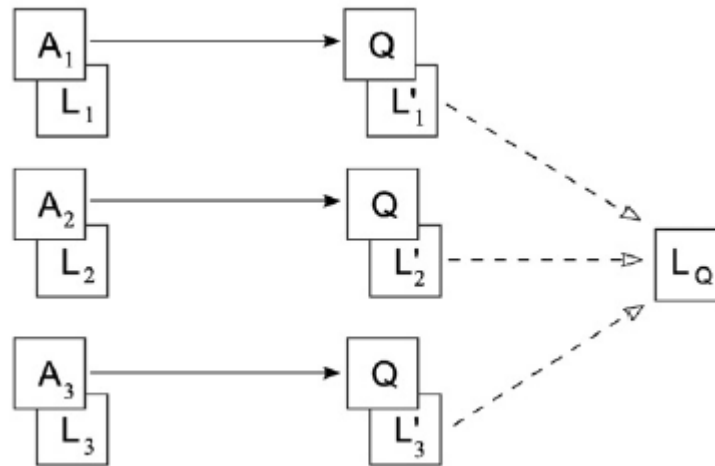


Figura 24- Funcionamento de um Multi-Atlas [18]

Neste método, um conjunto de imagens anatómicas do atlas A_i são registradas numa imagem alvo Q . As transformações resultantes são usadas para transformar as correspondentes segmentações de atlas L_i na imagem alvo. As segmentações transformadas L'_i são então combinadas para criar uma estimativa da segmentação num atlas final L_Q .

A fusão das segmentações propagadas (ou classificadores) ocorre ao nível do *voxel* e pode ser alcançada de diferentes modos. Na abordagem mais simples, as segmentações do atlas são transformadas usando a interpolação de vizinhança mais próxima para que cada uma delas forneça um *labeling* discreto para cada *voxel*. O *label* final atribuído a um *voxel* pode então ser decidido por "voto maioritário". Por exemplo, é possível usar um interpolador linear ao transformar *labels* individuais para obter uma estimativa probabilística para o *label* de cada segmentação. O uso da votação, por maioria, para cada *voxel*, tem-se mostrado eficaz em vários contextos [32].

No contexto da segmentação da imagem do cérebro humano, foi demonstrado que a segmentação de Multi-Atlas tem níveis de precisão muito próximos dos avaliadores humanos experientes, com valores de sobreposição de dados (usando votação maioritária para decidir o *label*) [32]. A precisão da segmentação Multi-Atlas pode ser avaliada medindo

o acordo de segmentações produzidas por diferentes subconjuntos de atlas. O acordo entre uma estimativa de segmentação automatizada e uma segmentação manual ou entre um par de segmentações automáticas pode ser avaliado usando medidas de sobreposição. Várias medidas estão disponíveis, como o coeficiente de Dice, entre outros [32].

4. Material e Métodos

Neste capítulo é apresentado o material necessário para a realização do projeto, ou seja, os *softwares* que foram utilizados para realizar a segmentação das estruturas cerebrais, e o *software* utilizado para a realização de uma rede que permite a comparação dos resultados obtidos. Os *softwares* utilizados para a segmentação das estruturas subcorticais, o *FreeSurfer* [35] e o *VolBrain* (*software* online) [38], são paradigmas automáticos a nível de *workflows* de processamento. O outro *software* utilizado foi o *MeVisLab* [47], que permitiu realizar uma rede para a visualização comparativa entre os resultados obtidos pelos dois *softwares*. Foram também utilizados outros *softwares* que auxiliaram na realização do trabalho como o *Mricron* (para visualização das imagens) [40], o *Syngo FastView* (permite visualizar as imagens originais e obter os *headers* de cada uma, ANEXO I) [41] e o *IBM SPSS* (programa utilizado para realizar a análise e testes estatísticos) [42]. Para comparação da performance dos *softwares* na segmentação e volumetria de estruturas subcorticais, utilizamos imagens cerebrais de RM.

São também descritos, neste capítulo, os métodos a utilizar para realização do projeto, nomeadamente, as estratégias de segmentação e as propriedades oferecidas pelos programas, assim como descrição da análise estatística efetuada.

4.1 Amostra

Para este estudo, os indivíduos foram selecionados aleatoriamente, sendo o critério principal de escolha, a qualidade da imagem. Assim sendo, a amostra final contém 35 casos, de ambos os sexos (17 do sexo masculino, 14 do sexo feminino), com idades entre os 5 e os 50 anos (constatando que a maioria dos casos tem entre os 20 e 30 anos, a média das idades é de 25,5 anos e o desvio padrão de 9,5). É de salientar que existem 4 casos da base de

dados em que os dados estavam omissos, o que não permitiu saber a idade e o sexo do indivíduo.

Relativamente ao estado de saúde, verifica-se que:

- 18 são casos saudáveis, dois deles fornecidos pelo Professor e 16 da base de dados do projeto *OpenfMRI* [43].
- 11 são casos de doentes com autismo, obtidos através da plataforma associada a iniciativa *Autism Brain Imaging Data Exchange* [44].
- 4 são casos de doentes com epilepsia, obtidos na plataforma *BrainTech* [45].
- 1 caso possui um quisto e 1 caso possui um tumor, obtidos na plataforma *Cancer Imaging Archive* [46].

Tabela 2 - Valores característicos da amostra

<i>Variável</i>	<i>Frequência absoluta (n)</i>	<i>Frequência relativa (%)</i>	<i>Valores omissos (n, %)</i>
<i>Sexo</i>			4 (11.4)
<i>Masculino</i>	17	54.8	
<i>Feminino</i>	14	45.2	
<i>Estado de Saúde</i>			0 (0)
<i>Saudável</i>	18	51.4	
<i>Quisto</i>	1	2.9	
<i>Tumor</i>	1	2.9	
<i>Epilepsia</i>	4	11.4	
<i>Autismo</i>	11	31.4	

4.2 Softwares

Neste subcapítulo são descritos os *softwares* escolhidos para a realização deste trabalho. Existem mais alternativas a nível de *softwares*, mas foram escolhidos estes dois por estarem livremente disponíveis, serem atuais e bastante robustos para a segmentação e volumetria de estruturas subcorticais.

4.2.1 FreeSurfer

A técnica descrita por *Dale, Fischl e Sereno* foi uma das primeiras a lidar com o método de análise de superfície cortical, possibilitando o estudo de grandes quantidades de dados. A versão inicial do programa consistiu num processamento semiautomático a partir da segmentação de substância cinzenta e substância branca, que foi evoluindo ao longo dos anos, para um procedimento totalmente automático com outras funcionalidades, tornando o ideal para o uso em grandes quantidades de dados [33][34].

O *FreeSurfer*, atualmente, é um *software* que reúne um conjunto de ferramentas para o estudo da anatomia cortical e subcortical, análise e visualização de dados de neuroimagem estrutural e funcional, para estudos transversais ou longitudinais. É uma ferramenta importante no mapeamento funcional do cérebro e facilita a visualização das regiões funcionais do córtex cerebral, que tem um aspeto dobrado, ou seja, com muitas pregas, giros e sulcos. Foi desenvolvido pelo Laboratório de Neuroimagem Computacional no Centro *Athinoula A. Martinos* de Imagem Biomédica [35].

O *software* inclui ferramentas para a reconstrução de modelos topologicamente corretos e geometricamente precisos de ambas as superfícies cinzenta/branca, permitindo o cálculo das superfícies. As superfícies podem ser utilizadas para limitar as soluções para problemas de ótica, EEG e MEG. Depois destas superfícies serem conhecidas, é possível

obter várias medidas anatómicas, incluindo: espessura cortical, área superficial e curvatura do cérebro, e superfície normal em cada ponto do córtex.

As superfícies corticais de indivíduos podem ser alinhadas a um atlas, que possui um algoritmo de registo não-linear de alta dimensão. O registo é baseado no alinhamento dos padrões das dobras corticais e alinha diretamente a anatomia em vez das intensidades da imagem (devido ao atlas com algoritmo de registo não linear e ao sistema de coordenadas). O atlas esférico, naturalmente, forma um sistema de coordenadas no qual a correspondência ponto-a-ponto entre sujeito pode ser obtida. Este sistema de coordenadas pode ser utilizado para criar mapas de grupo.

É um dos *softwares* mais utilizados em análise de RM, apesar da sua alta carga computacional e da sua limitação a nível de sistema operacional (só pode ser utilizado em Linux ou macOS), pois está disponível gratuitamente e é de código aberto [36].

Para este trabalho foi utilizada a versão 5.3 do *FreeSurfer*, foi necessário instalar uma máquina virtual devido ao sistema operacional do computador utilizado não ser compatível. A máquina virtual foi criada com as características necessárias para a instalação do *software*, mas devido à alta carga computacional gerada pelos dados obtidos após o processamento das imagens de cada caso, foi necessário aumentar o tamanho da máquina virtual.

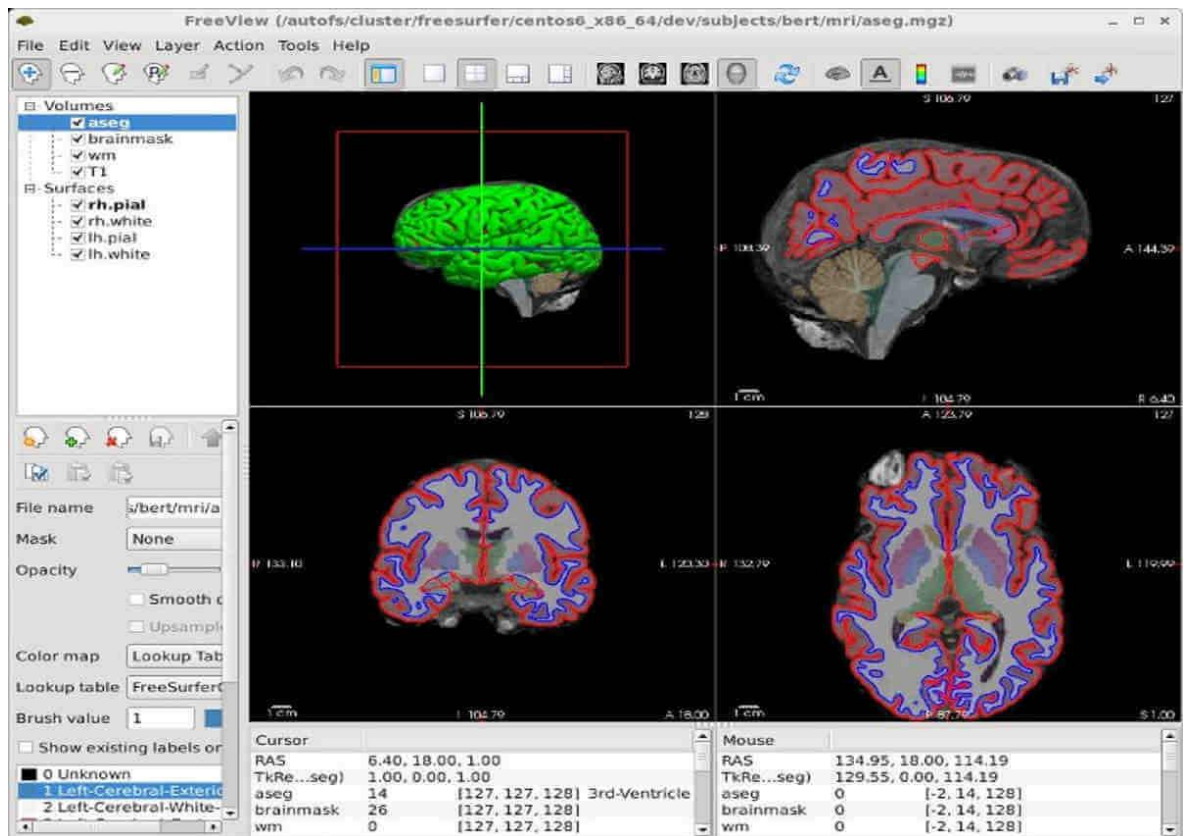


Figura 25 - Layout de uma das ferramentas de visualização do software Freesurfer, o FreeView [19]

4.2.2 VolBrain

O VolBrain é um sistema para volumetria de RM cerebral automático (*Automated MRI Brain Volumetry System*), online, livremente acessível à comunidade científica e é uma versão não comercial. Destina-se a ajudar os investigadores a obter informações cerebrais volumétricas, automaticamente a partir de dados de RM sem a necessidade de qualquer infraestrutura local [37].

A pipeline do VolBrain fornece volumes e índices de assimetrias de tecidos e estruturas cerebrais segmentado em diferentes categorias:

- Cavidade intracraniana (ICC), definida como a soma da substância branca, substância cinzenta e líquido cefalorraquidiano;

- Tecidos: volumes de substância branca, substância cinzenta e líquido cefalorraquidiano;
- Cérebro e cerebelo esquerdo e direito e tronco encefálico;
- Estruturas subcorticais: ventrículo lateral, putâmen, núcleo caudado, globo pálido, tálamo, hipocampo, amígdala e accumbens [38][39].

O *VolBrain* funciona de forma totalmente automática sendo capaz de fornecer volumes de estruturas cerebrais sem que seja necessária interação humana. Para a sua utilização, é necessário registo no site e o envio das imagens de interesse. Posteriormente recebe-se o resultado da segmentação e volumes cerebrais através de um relatório (Figura 26) [37].

É de realçar que, neste *software*, só é possível submeter 10 casos, por dia, por cada utilizador, limitando assim o processamento de grandes quantidades de dados, de uma só vez. Os dados fornecidos pelo *VolBrain* só ficam disponíveis durante um determinado tempo *online*.

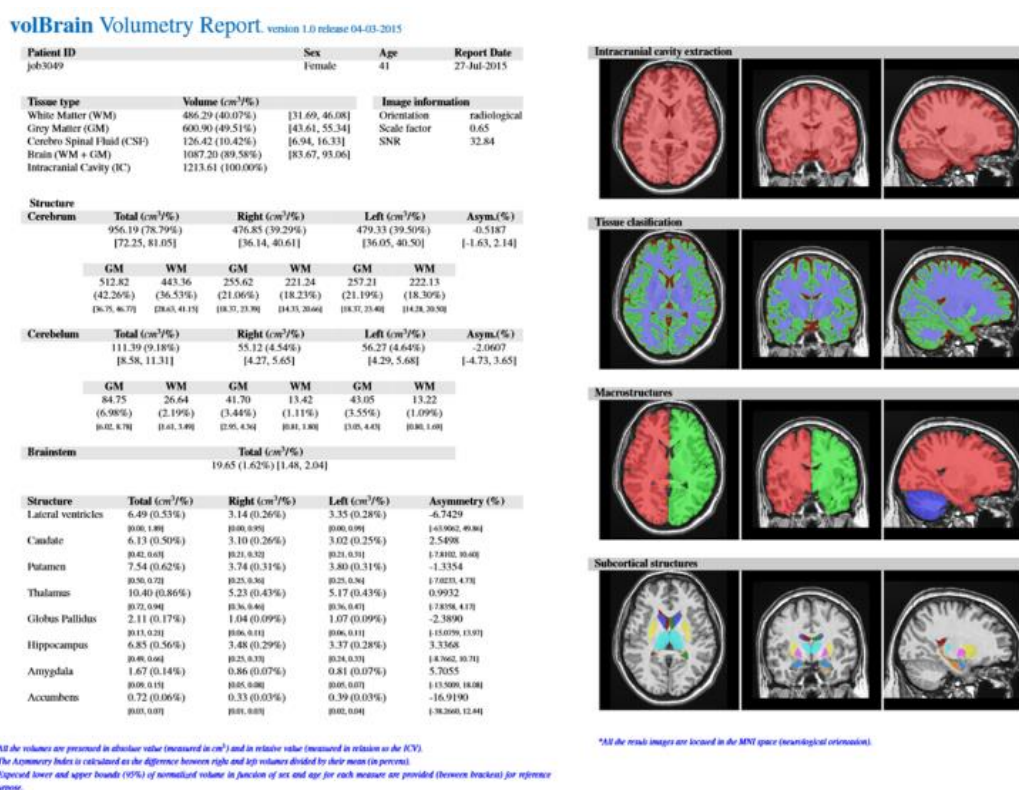


Figura 26 - Exemplo de um relatório fornecido pelo VolBrain [20]

4.2.3 MeVisLab

O *MeVisLab* representa uma *framework* modular eficaz para a pesquisa e o desenvolvimento de processamento de imagem com foco especial na imagem médica. Este permite uma rápida integração, a realização de testes de novos algoritmos e o desenvolvimento de protótipos de aplicações clínicas.

O *software* inclui módulos avançados para a segmentação, registo, volumetria, assim como análises morfológicas quantitativas e funcionais. Vários protótipos clínicos foram realizados com base no *MeVisLab*, incluindo assistentes de *software* para neuroimagem, análise de imagem dinâmica, planeamento cirúrgico e análise cardiovascular.

A implementação do *MeVisLab* utiliza uma série de bibliotecas e tecnologias bastante conhecidas, como por exemplo: a *framework Qt*, o kit de ferramentas de visualização e interação *Open Inventor*, a linguagem do script é o *Python* e o padrão de gráficos é *OpenGL*.

O *software* é desenvolvido pela *MeVis Medical Solutions AG*, com a cooperação do instituto de pesquisa *Fraunhofer MEVIS*. O *MeVisLab* foi originalmente criado e desenvolvido pela *Fraunhofer MEVIS* (anteriormente *MeVis Research GmbH*) [47].

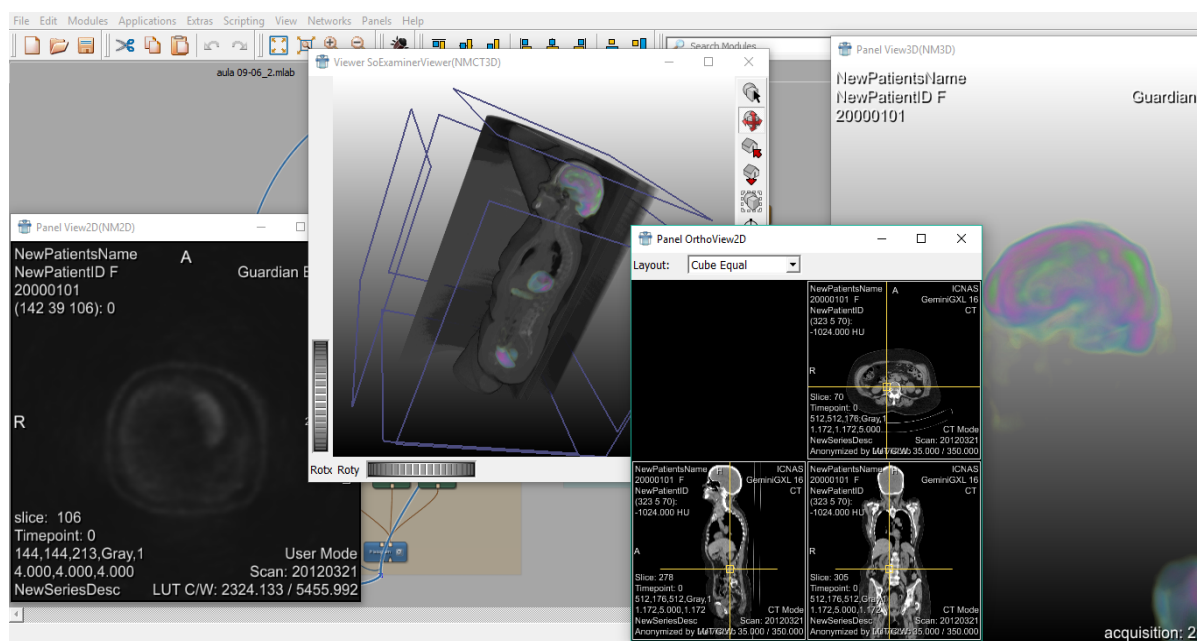


Figura 27 - Layout do software MeVisLab

Para este trabalho, foi utilizada a versão 2.8.2 do *MeVisLab* para *Windows*. De notar que, para a instalação deste *software*, é necessário preencher certos requisitos mínimos, tais como 1GB de RAM, uma placa gráfica compatível com *OpenGL* e um *Windows* compatível. Este *software* foi utilizado para a realização de uma rede, que permite uma visualização simultânea e comparativa das imagens obtidas pelos dois *softwares*.

No *MeVisLab*, os algoritmos são visualizados como uma rede de módulos, e organizados em árvore pois a sequência do processamento é de baixo para cima e da esquerda para a direita. O tamanho da rede vai variando consoante os resultados que se quer obter. Existem três tipos de módulos (Figura 28):

- Módulos ML (azul): processamento baseado na procura de *voxels*, eles lidam com os dados diretamente;
- Módulos Open Inventor (verde): são responsáveis pela visualização e construção de cenas, começam por 'So';
- Módulos Macro (castanho): combinam outros tipos de módulos, permitindo hierarquias de execução e interação por *script*.

Os módulos possuem diferentes tipos de ligação, podem ser triangulares, quadradas ou meio circulares, quando a ligação está na parte de baixo representa uma entrada (*input*) quando a ligação está na parte de cima representa uma saída (*output*). As redes possuem sempre uma componente de leitura, uma de processamento e um bloco de visualização, elas são ligações entre os módulos com os quais podem ser implementadas tarefas complexas de processamento a partir de conjuntos padrão de módulos [48].

A nossa rede é composta por vários módulos (Figura 28). Inicialmente, foram carregadas as imagens com as estruturas subcorticais de um caso geradas por ambos os *softwares*, de um lado a imagem do *FreeSurfer* e do outro a imagem do *VolBrain* e, por último, a imagem base desse caso. De seguida foi definido o *threshold*, que corresponde ao valor da estrutura subcortical que queremos visualizar, e por fim fez-se a junção das duas imagens com o módulo 'View3D', que permite uma visualização comparativa dos resultados obtidos pelos *softwares*. Foi necessário carregar duas vezes as imagens no caso do *FreeSurfer*, devido ao

valor de cada hemisfério ser bastante diferente, o que impossibilitava definir um intervalo aceitável no *threshold*.

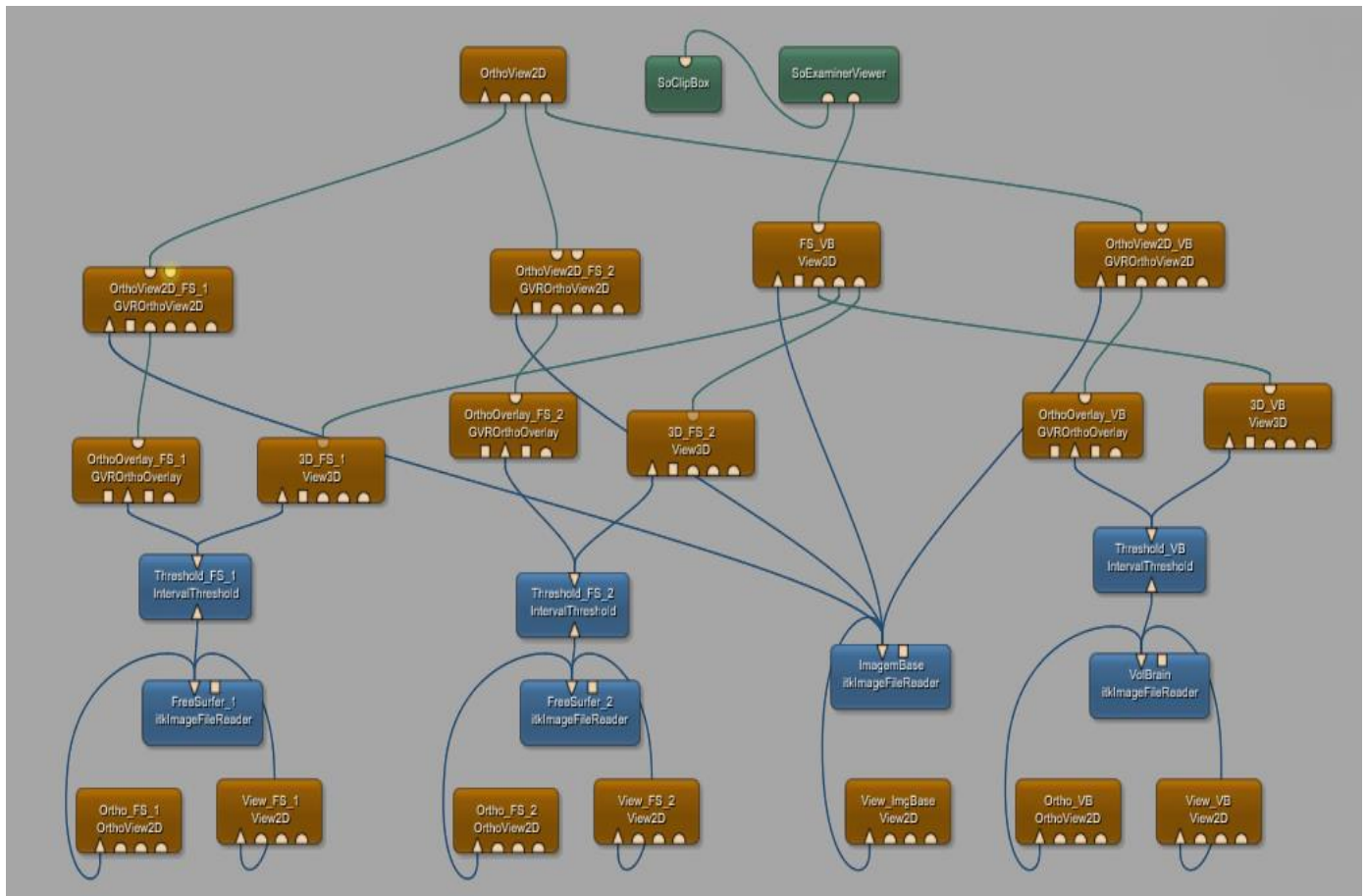


Figura 28 - Rede do MeVisLab para uma visualização comparativa

4.3 Métodos

Para realizar este projeto, adotaram-se como métodos as estratégias de segmentação, principalmente modelos deformáveis, a segmentação *as a service* através do site *VolBrain* e as técnicas que ambos os *softwares* possuem.

Existem várias técnicas de segmentação: a limiarização, também conhecida como *Thresholding*; a detecção de contornos; o crescimento de região [49], assim como vários operadores morfológicos. Estas técnicas fazem parte das duas estratégias genéricas:

- Descontinuidade – a partição da imagem é efetuada com base nas alterações bruscas de intensidade (ex., deteção de contornos ou linhas);
- Similaridade – a partição é efetuada com base na similaridade entre pixels, seguindo um determinado critério (ex., binarização, crescimento de regiões, divisão e junção de regiões).

A precisão da fase de segmentação determina o sucesso ou a falha dos procedimentos de análise de imagem por computador [50].

A nível dos *softwares*, usámos os métodos informáticos/computacionais contidos em cada um deles, que oferecem um grande conjunto de técnicas a nível de processamento da imagem. Estes são específicos da área cerebral, tendo sido programados para visualizar e calcular todas as estruturas cerebrais, contidas nos atlas. Para a comparação dos dados, utilizámos métodos estatísticos para comparar os volumes obtidos. Os resultados serão apresentados sob forma de tabelas (ANEXO III).

4.3.1 Métodos de Segmentação do *FreeSurfer*

O *FreeSurfer* fornece uma análise extensiva e automática das principais medidas que caracterizam a morfologia e função do cérebro humano, através de vários processos:

- Segmentação volumétrica de estruturas cerebrais [51][52];
- Segmentação das sub-regiões do hipocampo [53];
- Alinhamento *inter-subject* baseado em padrões de *folding* cortical [54];
- Segmentação de fascículos de substância branca utilizando RM de difusão [55];
- Parcelamento de padrões de *folding* cortical [56][57][58];
- Estimativa de limites arquitetónicos a partir de dados *in vivo* [59][60][61][62];

- Quantificação da espessura e volume da substância cinzenta cortical [63];
- Construção de modelos 3D da superfície do córtex cerebral humano [64][65];
- Entre outros.

4.3.1.1 Processo de *Labeling*

O processo de *labeling* no *FreeSurfer* é automático, e realiza-se no registo esférico do *dataset* (Figura 29) no mesmo espaço de coordenadas que o template (onde estão situados os dados do atlas).

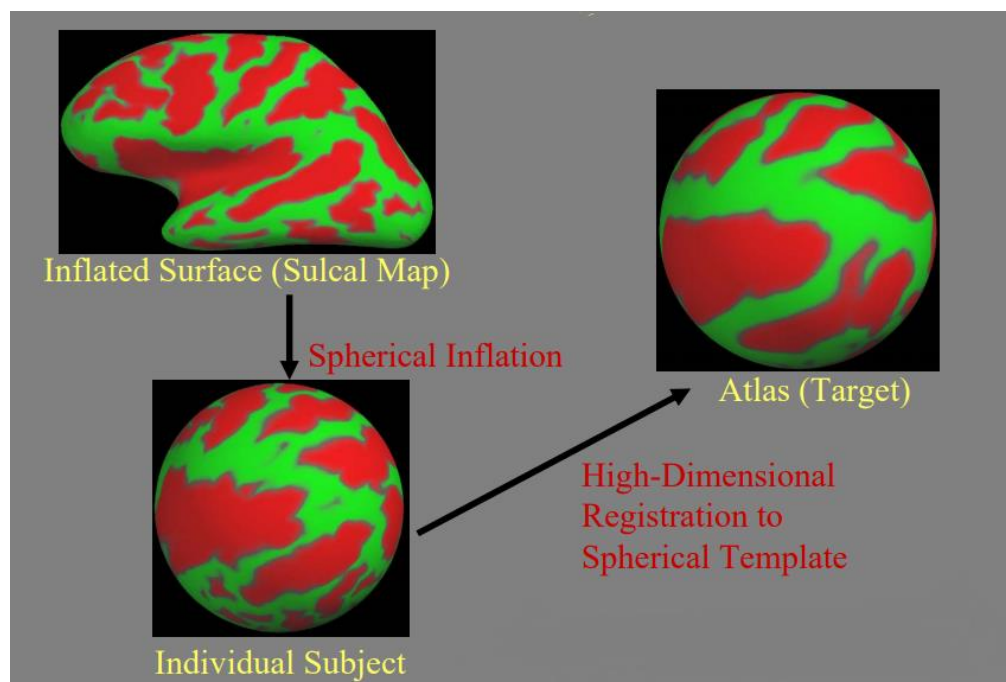


Figura 29 – Representação de um registo esférico [21]

O *labeling* da região de superfície é por vezes chamado de 'parcelamento' [66]. O processo de *labeling* é baseado no cálculo de probabilidade de entrada (dados do caso a ser

estudado) com a probabilidade do conjunto de treino (dados do atlas GC (*Gaussian Classifier*)). É realizada uma segmentação inicial que vai atribuir uma classe a cada ponto consoante o seu valor. Uma vez completo temos a probabilidade média de cada *voxel* para cada ponto no espaço. O produto dessa probabilidade sobre todos os pontos no espaço produz a probabilidade da entrada [67]. Estes dados de probabilidade estão reunidos num formulário designado de "*gaussian classifiers*" [66].

Posteriormente, é utilizado durante uma deteção automática de falhas. Este procedimento demonstrou ser estatisticamente indistinguível de avaliadores manuais [69] e relativamente robusto a mudanças nos parâmetros de aquisição [70].

4.3.1.2 Construção do atlas probabilístico

O mesmo algoritmo básico é utilizado pelo *labeling* cortical [58] e subcortical [69]. Independentemente do indivíduo e dos valores medidos a segmentação final é baseada num atlas probabilístico. Este atlas é construído a partir de um conjunto de treino, em que o *labeling* das superfícies e dos volumes foi feito manualmente. Os *labels* são mapeados num espaço comum (espaço MNI305 para volumes e espaço esférico para superfícies) para obter correspondência ponto-a-ponto para todos os casos [67].

Três tipos de probabilidades são calculados em cada *voxel*. Primeiro, é calculada a probabilidade do *voxel* pertencer a uma das classes de *label*. O segundo tipo de probabilidade é calculado a partir da configuração espacial de *labels* que existem na função de vizinhança. A função de vizinhança é a probabilidade de um determinado *voxel* pertencer a um *label*, dada a classificação dos seus pontos vizinhos. Terceiro, a função de distribuição de probabilidade (PDF) do valor medido é estimada, separadamente, para cada *label*, em cada *voxel* [67].

4.3.1.3 Descrição do *pipeline* de análise morfométrica

Com base nos padrões médios das dobras (*folding*) corticais mapeados numa esfera foi definido um atlas baseado na superfície cortical. As superfícies corticais de cada indivíduo podem ser alinhadas com este atlas através de um algoritmo de registo não-linear de alta dimensionalidade. O registo é baseado no alinhamento dos padrões de dobras corticais considerando diretamente a anatomia em vez das intensidades de imagem. O atlas esférico forma naturalmente um sistema de coordenadas no qual a correspondência ponto-a-ponto entre os casos pode ser alcançada. Este sistema de coordenadas pode então ser utilizado para criar mapas de grupo (semelhante a como o espaço MNI é utilizado para medições volumétricas) [67].

4.3.1.4 Segmentação Subcortical

A segmentação subcortical automática do *FreeSurfer* (possui 40 *labels* de classes, incluindo tipos de tecidos, determinados pela localização e intensidade) é um método baseado em atlas. O *FreeSurfer* utiliza um atlas probabilístico onde a informação das propriedades estatísticas é armazenada num espaço anatómico [68].

O *FreeSurfer* executa o *labeling* automático do volume cerebral durante a fase de - *autorecon2*, em que é gerada uma imagem em que as estruturas subcorticais são delimitadas por cores diferentes, sendo necessário um conhecimento anatómico do cérebro para poder distinguir cada estrutura.

A segmentação subcortical automática de um volume cerebral baseia-se na existência de um atlas contendo informações probabilísticas sobre a localização destas estruturas [69].

4.3.1.5 Comando *Recon-all*

O comando *recon-all* é aquele que realiza todo o processamento de uma imagem no *FreeSurfer*. Através do comando a superfície cortical de uma imagem é reconstruída. Para tal é necessária uma imagem anatômica ponderada em T1 com bom contraste entre a substância branca e a substância cinzenta. O *recon-all* é composto por vários passos, como por exemplo, remoção do crânio ('brain.mgz'), segmentação do volume em substância branca e cinzenta ('wm.mgz') e estruturas subcorticais ('aseg.mgz'). Um outro passo é a separação dos tecidos em que é criado o ficheiro 'orig.mgz'. No fim da execução do comando são gerados vários ficheiros com várias informações. O *recon-all* possui cerca de trinta passos de processamento [71]:

1. Correção do movimento
2. Normalização da intensidade não-uniforme
3. Computação da transformada *Talairach*
4. Normalização da intensidade 1
5. Remoção do crânio
6. Registo volumétrico linear
7. Normalização da intensidade de CA (*Classifier Atlas*)
8. Registo volumétrico não-linear de CA
9. Remoção do pescoço
10. LTA (*Linear Transform Array*) com crânio
11. *Label* de CA (*labeling* volumétrico e estatístico)
12. Normalização da intensidade 2
13. Segmentação da substância branca
14. Edição da substância branca com *Aseg*
15. Preenchimento
16. *Tessellation*
17. Suavização 1
18. *Inflate 1*

19. *QSphere*
20. Fixador da topologia automático
21. *Final Surfs*
22. Suavização 2
23. *Inflate 2*
24. Mapeamento esférico
25. Registo esférico
26. Registo esférico, Hemisfério contralateral
27. Mapeamento médio da curvatura
28. Parcelamento cortical
29. Estatísticas de parcelamento cortical
30. Máscara de fita cortical
31. Mapeamento de parcelamento cortical para *Aseg*

Estes passos estão divididos em 3 grupos, pois o *recon-all* está dividido em 3 etapas, são elas o '*autorecon1*' (da etapa 1 a 5), o '*autorecon2*' (etapa 6 a 23) e o '*autorecon3*' (etapa 24 a 31). A volumetria das estruturas subcorticais é realizada durante o '*autorecon2*'.

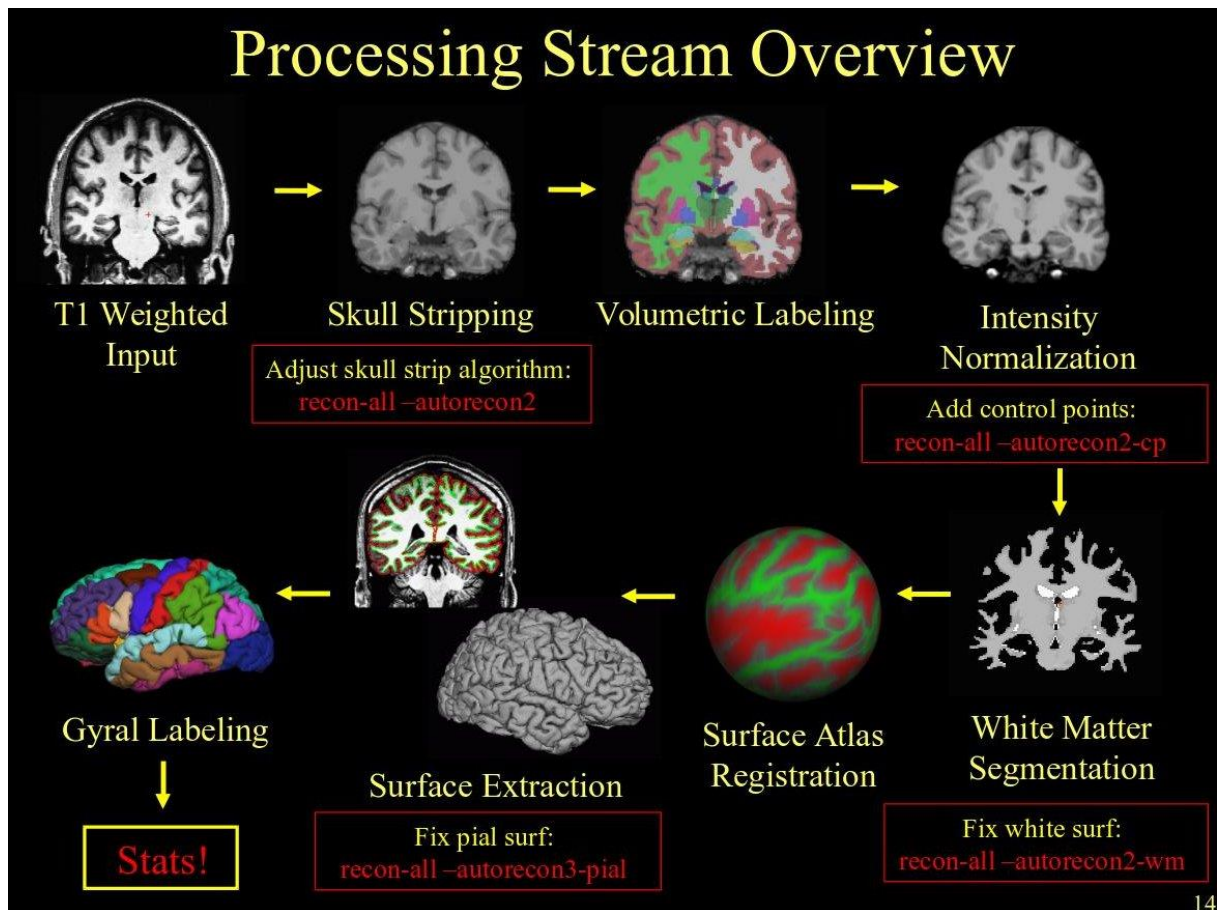


Figura 30 - Esquema dos principais passos do recon-all [22]

O *recon-all* (Figura 30) é um processo demorado, leva cerca de 12 a 15 horas para realizar todos os passos, num *dataset*, a sua rapidez vai depender das características do computador utilizado.

4.3.2 Métodos de Segmentação do *VolBrain*

As segmentações realizadas pelo *VolBrain*, exceto os volumes de tecidos, são baseadas em diferentes adaptações Multi-Atlas por fusão de *labels* [39].

A biblioteca do atlas (com *labels* manuais) foi construída utilizando dados de diferentes repositórios públicos disponíveis (baseada em vários *datasets* diferentes para incluir uma ampla faixa etária, tentando englobar o máximo de idades possíveis) [38].

4.3.2.1 *Labeling* Manual

O *labeling* manual foi realizado por um especialista em imagiologia que utilizou o *software* ITK-SNAP (*software* utilizado para segmentar as estruturas do corpo em 3D, tem como método contornos ativos [72]) [37]. As estruturas subcorticais foram segmentadas manualmente com uma projeção ortogonal para evitar inconsistências tridimensionais. Para maior consistência na definição do ventrículo lateral, foi utilizado um *threshold* de 100 sobre as imagens normalizadas por intensidade. Todas as estruturas subcorticais foram segmentadas de acordo com os critérios atuais de definição comum, com exceção do hipocampo que foi segmentado usando o protocolo EADC (*Harmonized Hippocampal Protocol*) [73].

4.3.2.2 *Pipeline* do Processamento

O *pipeline* do *VolBrain* consiste num conjunto de tarefas de processamento de imagem, o seu objetivo é a melhoria da qualidade das imagens de entrada e a configuração das mesmas num espaço geométrico e de intensidade (o mesmo que é utilizado para o atlas com *labeling* manual) para otimizar a segmentação das diferentes estruturas e tecidos de interesse.

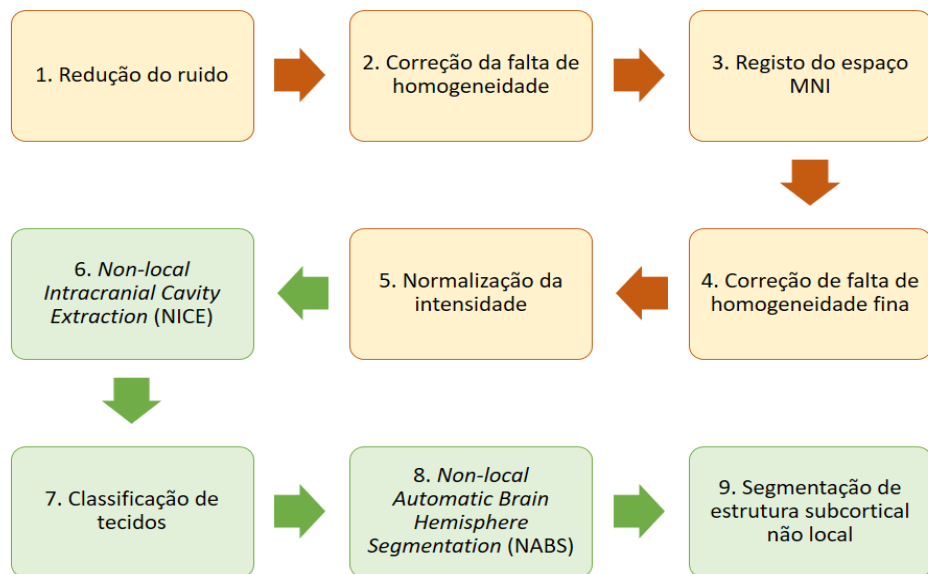


Figura 31 - Etapas do pipeline de processamento do VolBrain

Para criar o atlas, as imagens utilizadas, ponderadas em T1, foram pré-processadas, sequencialmente, utilizando as seguintes etapas (Figura 31):

- 1. Redução de ruído:** utiliza-se o filtro *Spatially Adaptive Non-Local Means* (SANLM) [74] para melhorar a qualidade da imagem. Este filtro é ideal para processar dados com ruído estacionário ou com variação espacial de maneira totalmente automática.
- 2. Correção da falta de homogeneidade:** a fim de melhorar mais a qualidade da imagem, aplica-se uma correção da homogeneidade utilizando o método N4 [75]. Este método é mais recente, mais eficaz e robusto que o método N3 (implementado na caixa de ferramentas ITK) [76].
- 3. Registo no espaço MNI:** para obter uma ótima estimação do parâmetro de registo linear o atlas e a imagem a segmentar têm de estar definidos no mesmo espaço estereotáxico. A normalização espacial baseia-se num registo linear afim para o

espaço *Montreal Neurological Institute* (MNI152) e é realizada utilizando o software ANTS (*Advanced Normalization Tools*) [77].

4. Correção da falta de homogeneidade fina: depois dos dados estarem no espaço MNI, é efetuada outra correção de heterogeneidade utilizando o método de correção do SPM8 [78]. Este método é considerado bastante robusto especialmente para dados adquiridos a 3 Tesla, no espaço MNI.

5. Normalização da intensidade: a intensidade de todas as imagens da biblioteca (atlas) é normalizada, pois o método proposto é baseado na estimação de similaridades de intensidade entre as imagens. Os valores médios dos tecidos do líquido cefalorraquidiano, da substância branca e da substância cinzenta foram estimados utilizando o método de *Trimmed Mean Segmentation* (TMS) [79]. Este processo usa um estimador médio imparcial e estima os valores médios dos diferentes tecidos excluindo volumes parciais de vóxeis do processo de estimação. Finalmente, um mapeamento de intensidade linear por partes [80] é aplicado certificando que a substância branca, a cinzenta e o líquido cefalorraquidiano tenham intensidades médias de 250, 150 e 50, respetivamente.

O pré-processamento aplicado às imagens de entrada, representado nas etapas de 1 a 5 (Figura 31), permite configurá-las no mesmo espaço geométrico e de intensidade que o atlas inicial. As seguintes etapas, de 6 a 9 (Figura 31), estão focalizadas em estimar os diferentes volumes cerebrais em diferentes escalas.

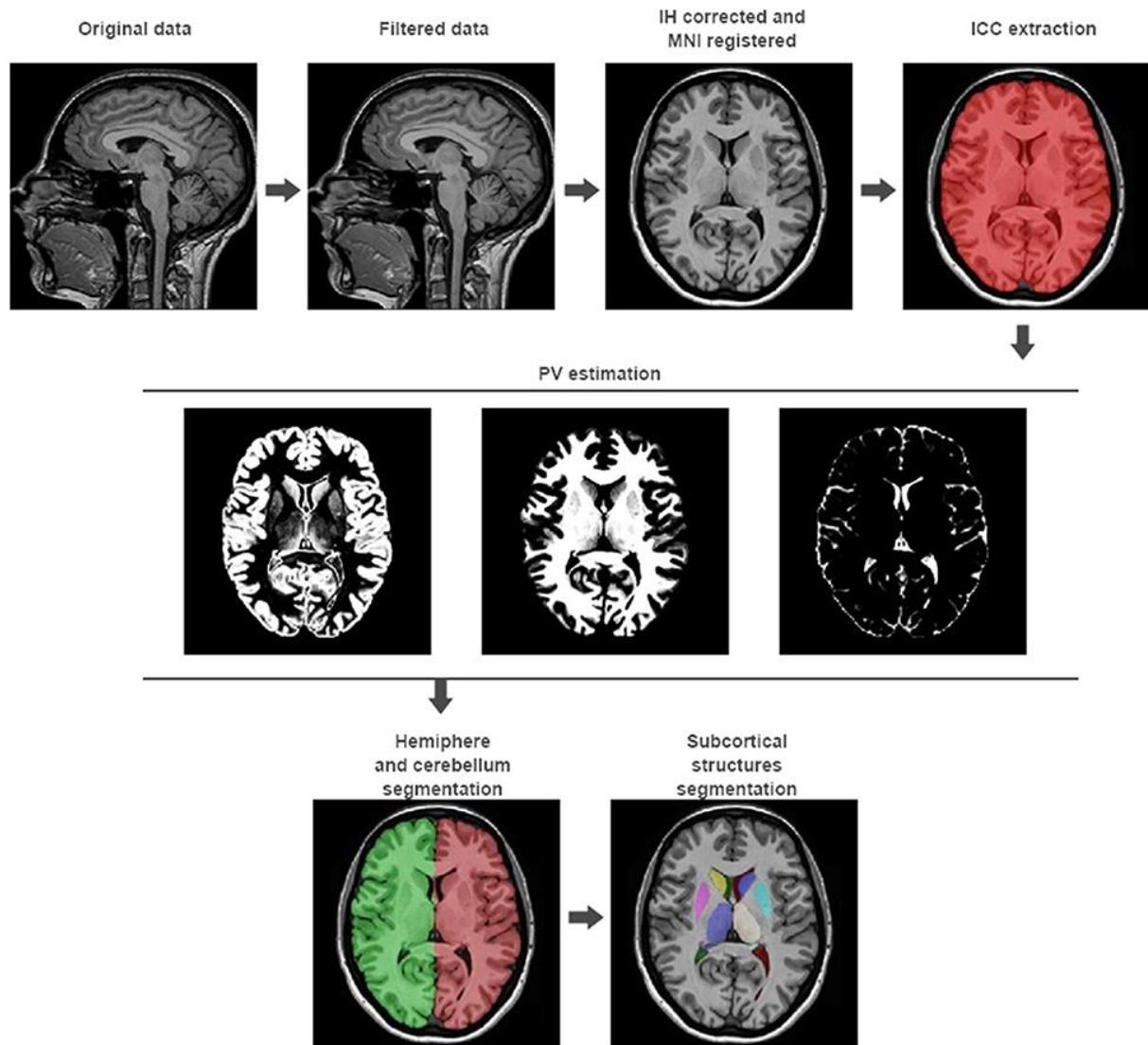


Figura 32 - Pipeline do VolBrain [23]

Na primeira linha são apresentados os principais passos de pré-processamento: aplicação de um filtro de redução de ruído, correção da falta de homogeneidade, registro no espaço MNI, normalização da intensidade e extração da cavidade intracraniana. Na segunda linha, estão representados os resultados da estimativa global dos tecidos (da esquerda para a direita: substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano). Na terceira linha, é apresentado o resultado da segmentação das macroestruturas (esquerda) e das estruturas subcorticais (direita).

6. Aplicação do método *Non-local Intracranial Cavity Extraction* (NICE): este método baseia-se num esquema de fusão de *labels* não locais em escala múltipla, melhorando a precisão e a reprodutibilidade, e reduzindo significativamente a carga computacional. Além disso, a definição da máscara da ICC do método NICE inclui substância branca e cinzenta e todo o líquido cefalorraquidiano, interno e externo, que é um fator de confusão muito importante na análise cerebral [81].

7. Classificação de tecidos: utiliza-se uma abordagem baseada na intensidade para obter as proporções teciduais. Os valores médios dos tecidos da substância branca e cinzenta e do líquido cefalorraquidiano são calculados utilizando o método TMS. Este método estima as características do tecido a partir de um conjunto reduzido de intensidades pertencentes a uma determinada classe de tecido puro [79], da mesma forma que é feito para a normalização da intensidade. Por último, o coeficiente de volume parcial e a segmentação nítida são calculados utilizando os valores médios estimados.

8. Aplicação do método *Non-local Automatic Brain Hemisphere Segmentation (NABS)*: este método baseia-se num esquema de fusão de *labels* não local em várias escalas. Ele divide a substância branca e cinzenta da máscara do líquido cefalorraquidiano em cinco partes: cérebro esquerdo e direito, cerebelo esquerdo e direito e tronco cerebral. O NABS separa rapidamente essas regiões processando apenas as chamadas áreas “incertas” [82].

9. Segmentação de estrutura subcortical não-local: o *labeling* dos vóxeis é realizado utilizando um esquema de média de *labels*, quanto maior o número de pessoas utilizadas para criar o atlas maior é a precisão da segmentação [83]. Esta técnica é geralmente chamada de *non-local label fusion*.

O *VolBrain* leva cerca de 15 minutos para finalizar todo o *pipeline* de um único caso, ou seja, realizar as 9 etapas, acima descritas, e menos de 1 minuto para fazer download dos dados obtidos (vai depender da ligação internet de cada um e do tamanho do ficheiro).

4.3.3 Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o *software* IBM SPSS Statistics, versão 24.0 compatível para *Windows* [42].

Inicialmente foi feita uma análise descritiva dos volumes de cada estrutura subcortical. Para cada estrutura foram calculados os valores médios dos dois hemisférios, em cada *dataset*, estimados por cada *software*. A análise descritiva inclui a média, a mediana, o desvio padrão, a moda, o mínimo e o máximo (ANEXO II).

De seguida, a normalidade das distribuições foi avaliada segundo o teste de *Shapiro-Wilk*. Para comparação de volumes entre os *softwares*, quando a normalidade foi verificada, utilizou-se o teste-t para amostras emparelhadas. Caso contrário, usou-se o teste de *Wilcoxon*. Adicionalmente foi efetuada uma análise comparativa entre hemisférios para cada *software* utilizando os mesmos testes. No final, foi efetuada uma análise de extremos e os testes foram repetidos removendo esses valores.

Os testes realizados foram todos bilaterais e o nível de significância estabelecido para todas as comparações foi de 0,05.

5. Resultados

O estudo começou pela segmentação das imagens de cada caso da amostra nos dois programas (*VolBrain* e *FreeSurfer*). As estruturas subcorticais e corticais foram classificadas e os volumes de cada estrutura estimados.

No final da *pipeline* de processamento de cada caso, cada *software* forneceu dados volumétricos (em cm³ para o *VolBrain* e mm³ para o *FreeSurfer*) tabelados (ANEXO III), assim como imagens da segmentação das estruturas subcorticais (Figura 33 e 34).

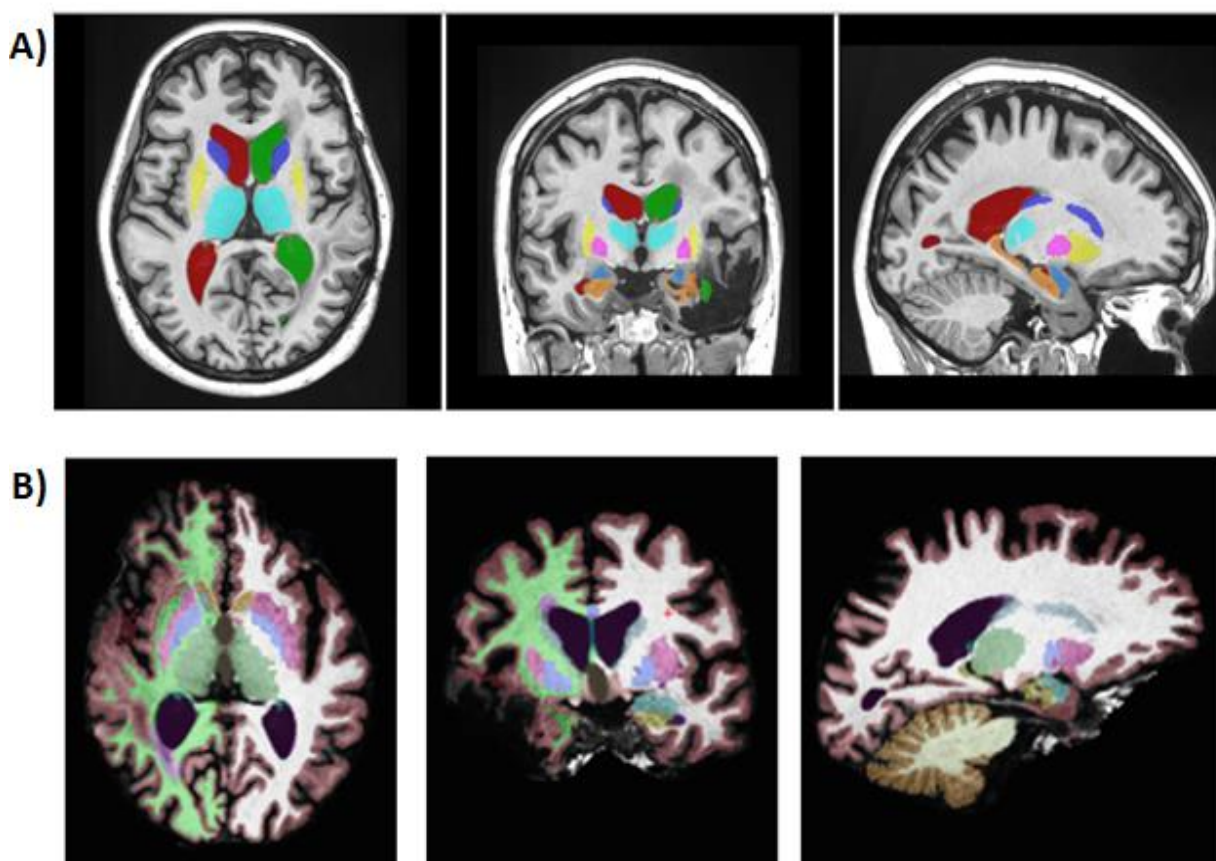


Figura 33 – Resultados da segmentação das estruturas subcorticais pelo *VolBrain* (A) e pelo *FreeSurfer* (B) nos três planos anatômicos (esquerda para a direita) axial, coronal e sagital, num caso com tumor (caso 4)

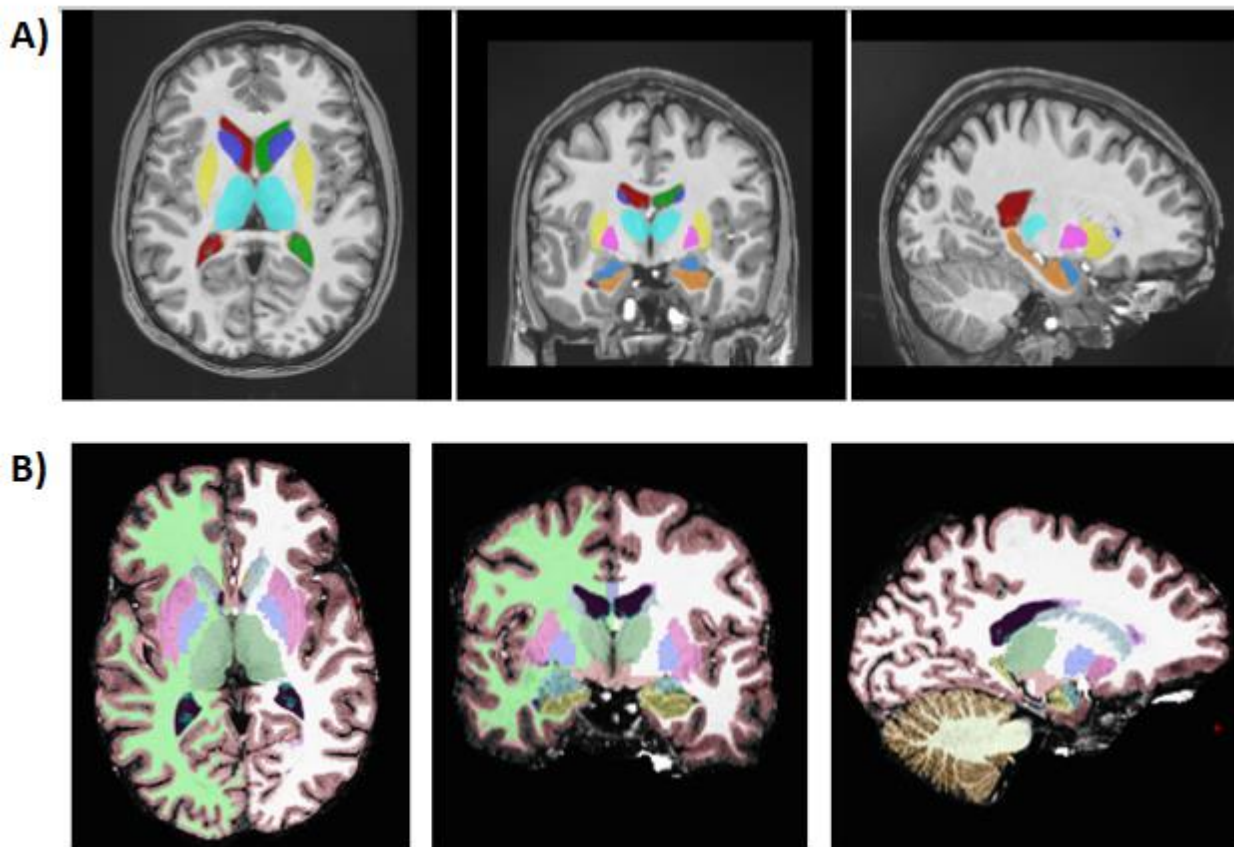


Figura 34 - Resultados da segmentação das estruturas subcorticais pelo VolBrain (A) e pelo FreeSurfer (B) nos três planos anatômicos (esquerda para a direita) axial, coronal e sagital, num caso saudável (caso 25)

Durante o processo de segmentação das imagens, em ambos os *softwares*, não ocorreram erros que impossibilitassem a conclusão da *pipeline*. No entanto, em alguns casos, no *FreeSurfer*, no fim do processo ocorreram alguns erros de visualização, como por exemplo, ao tentar visualizar a imagem 'brainmask' só mostrava um dos lados da máscara ou dava erro ao abrir um ficheiro. A nível de visualização das estruturas subcorticais não houve qualquer erro a reportar. Verificou-se que, quanto pior a qualidade da imagem, mais tempo o *FreeSurfer* requer a realizar a análise completa.

A fim de testar a robustez dos *softwares* segmentaram-se casos tumorais graves (não incluídos nesta amostra) e constatou-se que, ao contrário do *VolBrain* que segmentou os casos tumorais sem qualquer problema, calculando os volumes das estruturas subcorticais e criando todos os ficheiros, o *FreeSurfer* não segmentou todos os casos e após finalizar o

processo, devolveu mensagens de erro, sem calcular os volumes das estruturas subcorticais e sem criar os ficheiros. Contudo, a segmentação do *VolBrain*, para estes casos, revelou-se anatomicamente incorreta (Figura 35). Deste modo, estes casos não foram incluídos na análise estatística.

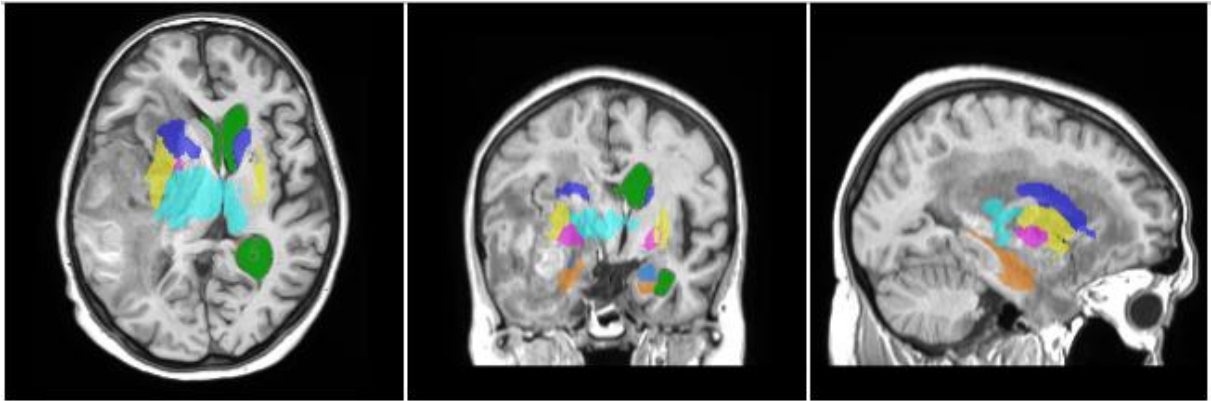


Figura 35 – Exemplo de segmentação das estruturas subcorticais num caso de tumor de dimensões significativas (não incluído na amostra) no VolBrain

Numa primeira análise, verificou-se que os *softwares*, no geral, apresentavam uma diferença estatística significativa, nos volumes calculados (Tabela 3). Apenas no núcleo caudado, para ambos os hemisférios, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (esquerdo: $t(34)=-1,602$, $p=0,118$; direito: $t(34)=1,330$, $p=0,192$).

Tabela 3 – Média (em cm³) e \pm Desvio-padrão (DP) dos volumes das estruturas subcorticais da amostra em cada hemisfério obtidas pelos softwares e respectivos resultados da análise estatística comparativa

Hemisfério Esquerdo				
	<i>FreeSurfer</i> (Média \pm DP)	<i>VolBrain</i> (Média \pm DP)	Estatística de teste	valor-p
Amígdala	1,60 \pm 0,191	0,83 \pm 0,126	t(34)=24,708	<0,001
Putâmen	6,10 \pm 0,786	4,40 \pm 0,512	t(34)=22,141	<0,001
Ventrículo Lateral	7,76 \pm 5,374	6,96 \pm 5,449	Z= -5,021; N=35	<0,001
Núcleo Caudado	3,76 \pm 0,590	3,84 \pm 0,533	t(34)=-1,602	0,118
Tálamo	7,74 \pm 0,852	6,12 \pm 0,591	t(34)=15,990	<0,001
Globo Pálido	1,70 \pm 0,336	1,25 \pm 0,230	Z= -5,144; N=35	<0,001
Hipocampo	3,93 \pm 0,533	3,66 \pm 0,551	Z= -4,185; N=35	<0,001
Accumbens	0,65 \pm 0,159	0,37 \pm 0,086	Z= -5,162; N=35	<0,001
Hemisfério Direito				
Amígdala	1,60 \pm 0,399	0,84 \pm 0,152	Z= -5,062; N=35	<0,001
Putâmen	5,81 \pm 0,992	4,39 \pm 0,570	Z= -5,078; N=35	<0,001
Ventrículo Lateral	6,80 \pm 5,024	6,10 \pm 5,057	Z= -5,035; N=35	<0,001
Núcleo Caudado	3,96 \pm 0,631	3,89 \pm 0,577	t(34)=1,330	0,192
Tálamo	7,42 \pm 0,853	6,09 \pm 0,594	t(34)=15,782	<0,001
Globo Pálido	1,59 \pm 0,186	1,21 \pm 0,180	Z= -5,161; N=35	<0,001
Hipocampo	4,03 \pm 0,723	3,83 \pm 0,507	Z= -4,226; N=35	<0,001
Accumbens	0,66 \pm 0,166	0,33 \pm 0,088	Z= -5,162; N=35	<0,001

Verificou-se, por inspeção visual que, na maioria dos casos, os valores são superiores no *FreeSurfer* em comparação ao *VolBrain*, para a mesma estrutura subcortical (em alguns casos, os volumes calculados pelo *FreeSurfer* são aproximadamente o dobro dos volumes obtidos pelo *VolBrain*, como por exemplo o accumbens (ANEXO IV)).

Ao observar a descrição das distribuições dos dados constatou-se a existência de valores extremos (exemplos na Figura 36). Para estes casos (caso 35 ventrículo lateral esquerdo, em

ambos os *softwares*; caso 4 amígdala, hipocampo e putâmen direitos no *FreeSurfer* e ventrículo lateral direito em ambos os *softwares*) foi refeita a análise comparativa retirando o valor da amostra. Comparando os volumes do ventrículo lateral esquerdo a diferença manteve-se ($Z=-4,959$, $p<0,001$). Relativamente a amígdala, hipocampo, ventrículo lateral e putâmen direitos após a remoção do extremo verificou-se maior volume no *FreeSurfer* (amígdala: $t(33)=22,050$, $p<0,001$; hipocampo: $t(33)=7,291$, $p<0,001$; ventrículo lateral: $Z=-4,994$, $p<0,001$; putâmen: $t(33)=22,987$, $p<0,001$).

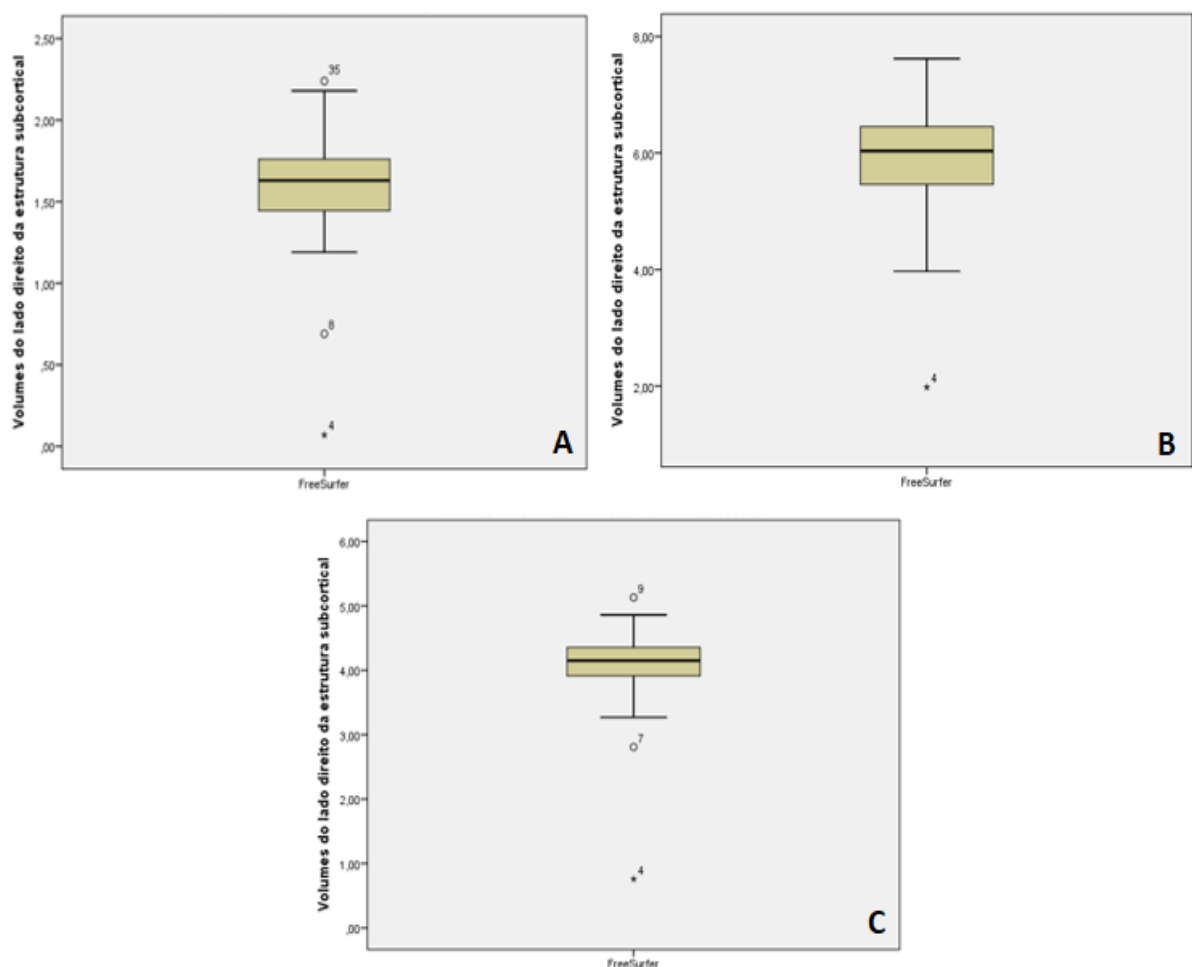


Figura 36 – Boxplots do hemisfério direito calculado pelo FreeSurfer da amígdala (A), do putâmen (B) e do hipocampo (C)

De seguida, foi realizada uma visualização comparativa dos resultados obtidos por cada *software* usando a rede realizada no *MeVisLab*, como se pode observar nas imagens

seguintes (Figura 37 e 38). Foi necessário converter as imagens obtidas pelo *FreeSurfer*, pois elas estavam em '.mgz' e para serem visíveis no *MeVisLab* era necessário estarem em '.nii'.

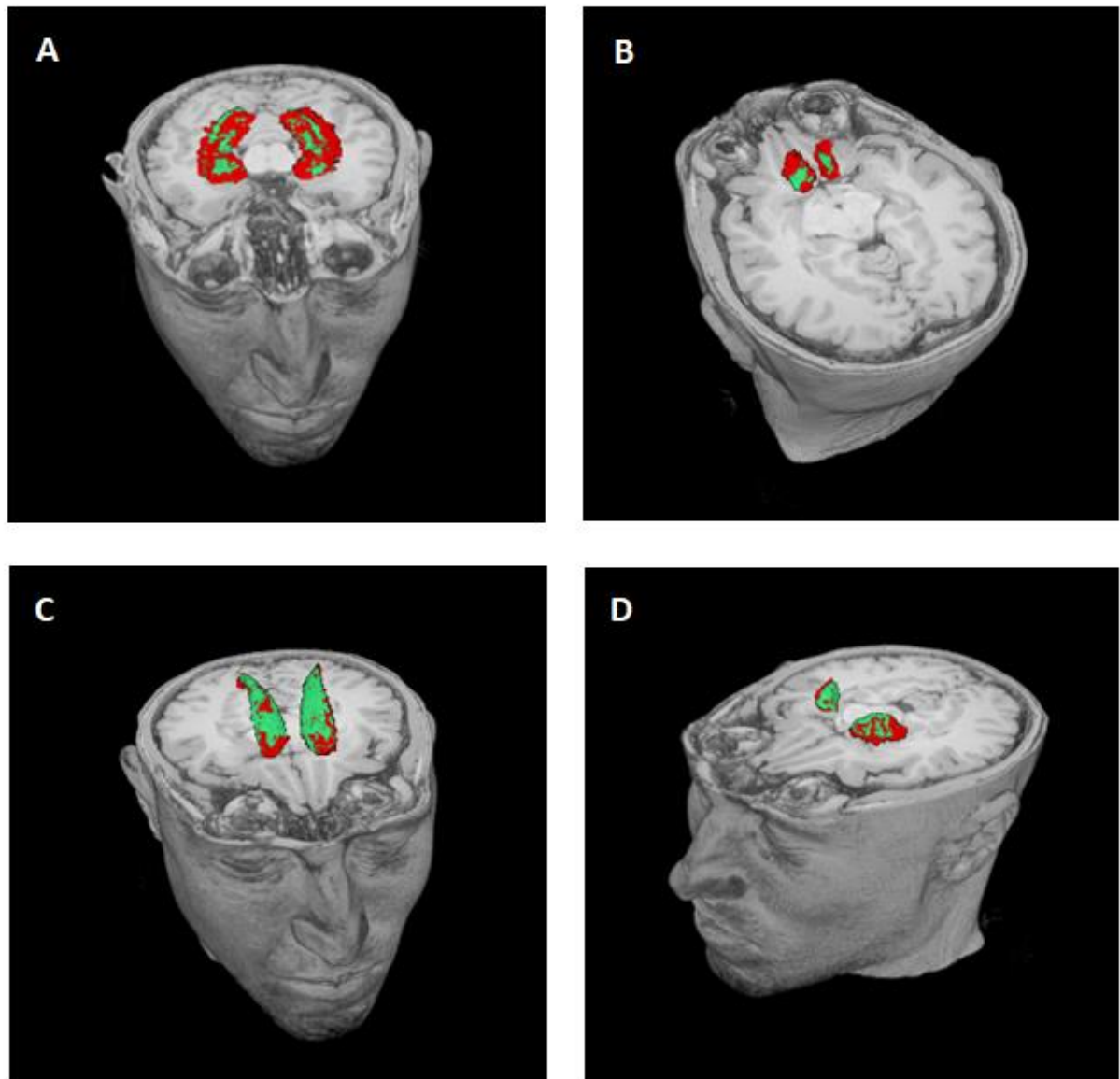


Figura 37 – Visualização 3D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) para o accumbens (A), a amígdala (B), o núcleo caudado (C) e o hipocampo (D) de um caso saudável (caso1)

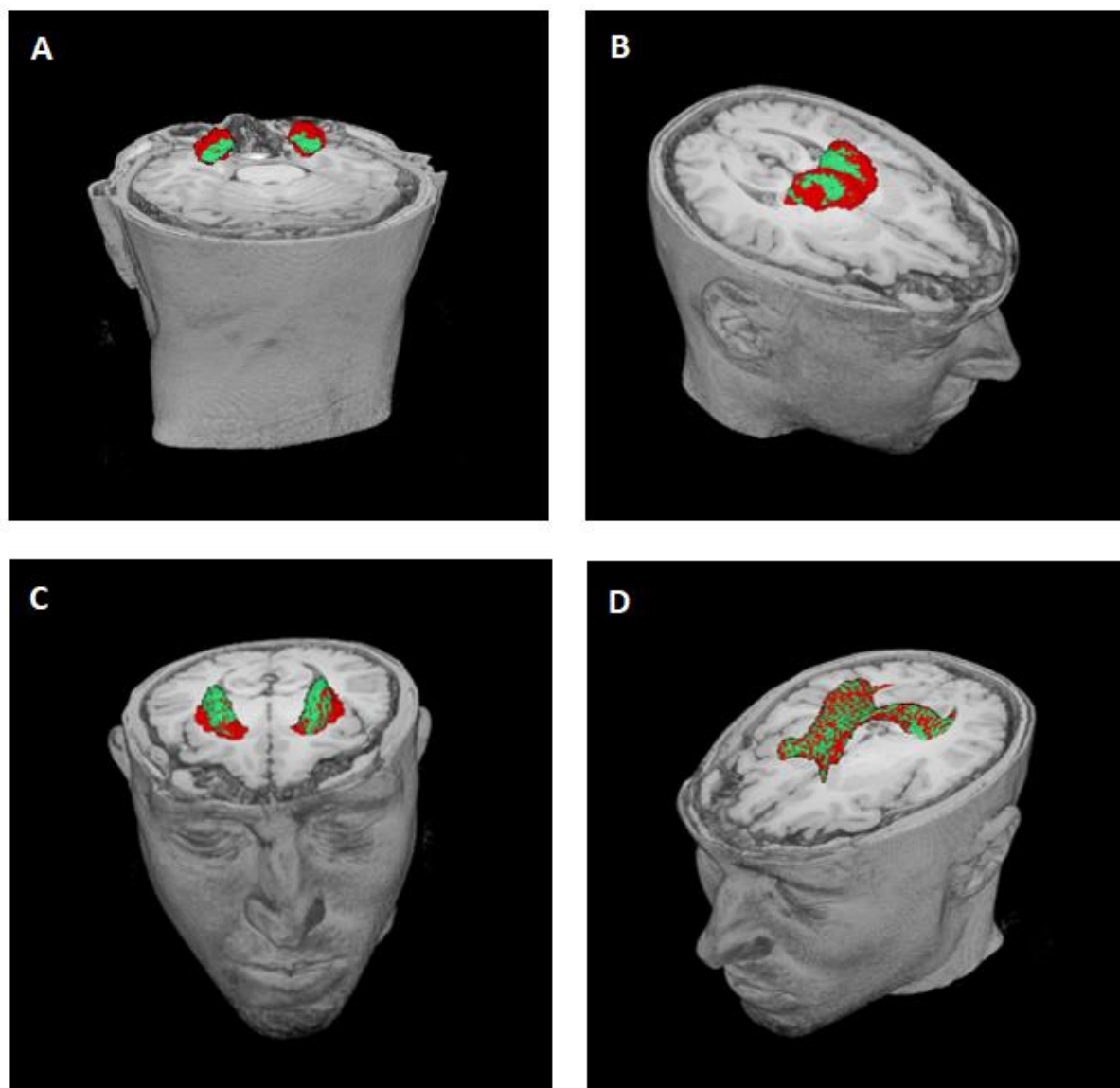


Figura 38 – Visualização 3D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) para o globo pálido (A), o tálamo (B), o putâmen(C) e o ventrículo lateral (D) de um caso saudável (caso1)

Observamos que, numa visualização comparativa em 3D, após a justaposição das estruturas subcorticais obtidas pelo *FreeSurfer* e pelo *VolBrain*, o *FreeSurfer* sobrepõe-se sempre ao *VolBrain*, devido ao facto de possuir volumes superiores. O mesmo se pode constatar numa visualização 2D (Figura 39 e 40) onde o *FreeSurfer* tem um formato maior e acaba por ultrapassar o *VolBrain*.

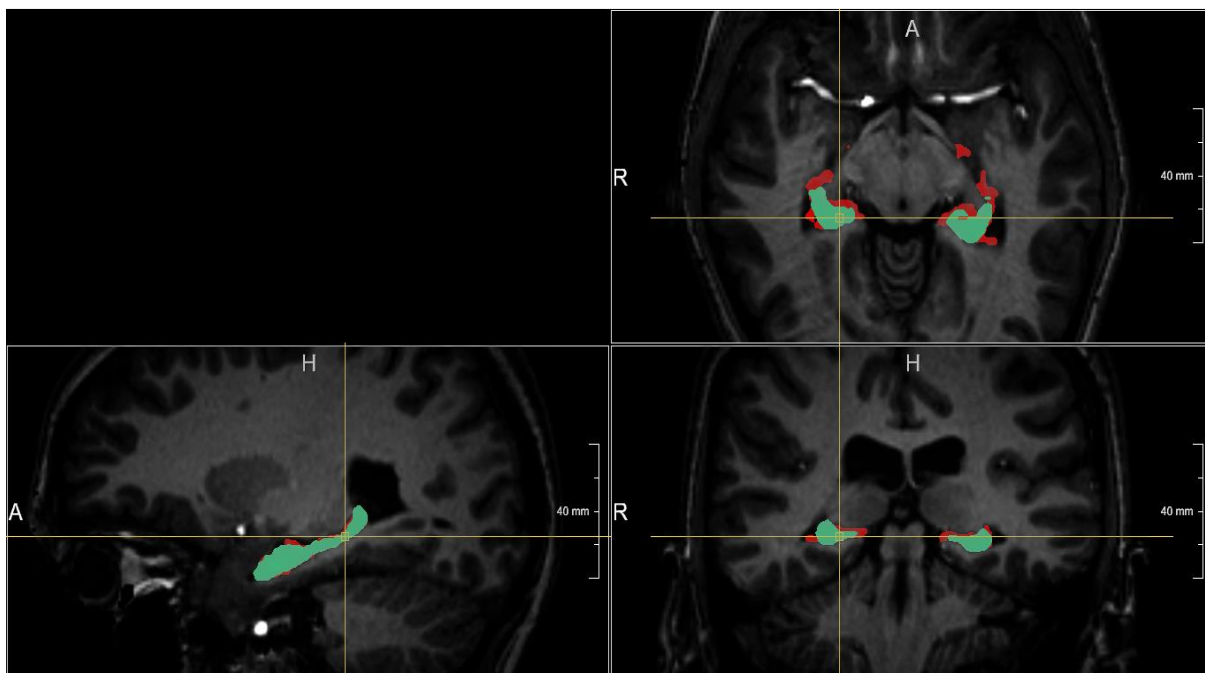


Figura 39 - Visualização 2D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) nos três planos anatômicos para o accumbens de um caso saudável (caso32)

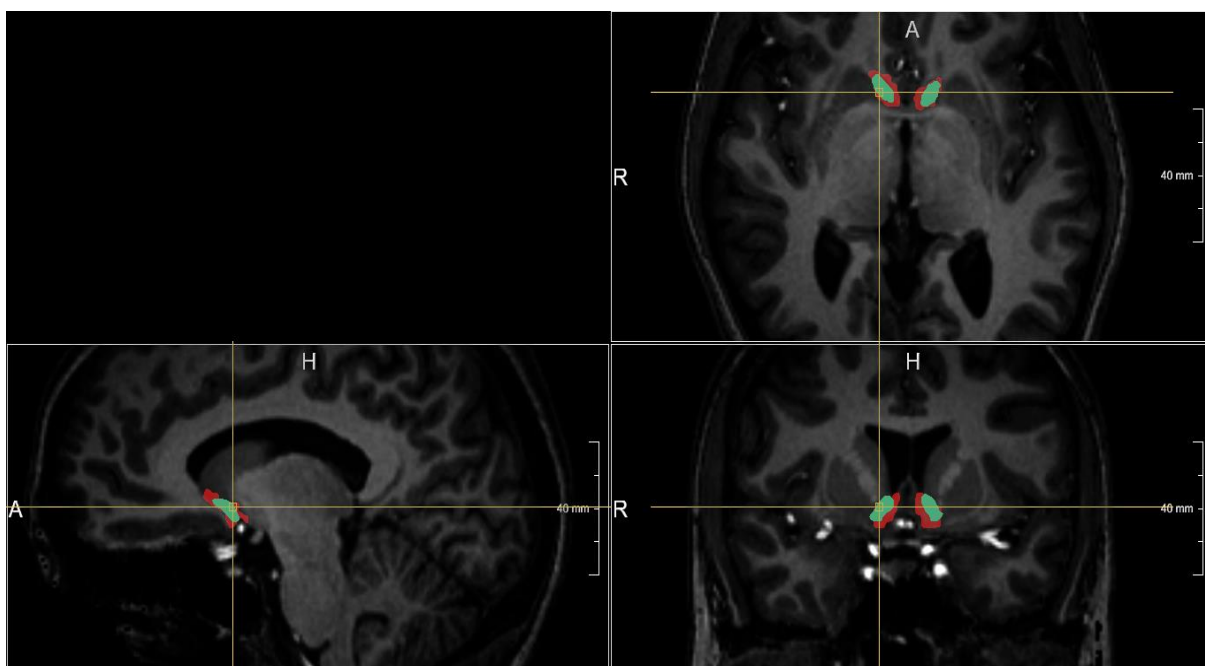


Figura 40 - Visualização 2D comparativa entre o FreeSurfer (vermelho) e VolBrain (verde) nos três planos anatômicos para a amígdala de um caso saudável (caso32)

Adicionalmente foi feita uma análise comparativa das estruturas subcortais entre hemisférios para cada *software*.

Tabela 4 - Média (em cm³) e \pm Desvio-padrão (DP) dos volumes das estruturas subcorticais obtidas por cada software para cada hemisfério e respectivos resultados da análise estatística comparativa

FreeSurfer				
	Hemisfério Esquerdo (Média \pm DP)	Hemisfério Direito (Média \pm DP)	Estatística de teste	valor-p
Amígdala	1,60 \pm 0,191	1,60 \pm 0,399	Z=-1,921; N=35	0,055
Putâmen	6,10 \pm 0,786	5,81 \pm 0,992	Z=-3,834; N=35	<0,001
Ventrículo Lateral	7,76 \pm 5,374	6,80 \pm 5,024	Z=-2,547; N=35	0,011
Núcleo Caudado	3,76 \pm 0,590	3,96 \pm 0,631	t(34)=-6,181	<0,001
Tálamo	7,74 \pm 0,852	7,42 \pm 0,853	t(34)=4,269	<0,001
Globo Pálido	1,70 \pm 0,336	1,59 \pm 0,186	Z=-2,531; N=35	0,011
Hipocampo	3,93 \pm 0,533	4,03 \pm 0,723	Z=-3,358; N=35	0,001
Accumbens	0,65 \pm 0,159	0,66 \pm 0,166	Z=-0,238; N=35	0,812
VolBrain				
Amígdala	0,83 \pm 0,126	0,84 \pm 0,152	t(34)=0,989	0,330
Putâmen	4,40 \pm 0,512	4,39 \pm 0,570	t(34)=0,187	0,853
Ventrículo Lateral	6,96 \pm 5,449	6,10 \pm 5,057	Z=-2,694; N=35	0,007
Núcleo Caudado	3,84 \pm 0,533	3,89 \pm 0,577	t(34)=-2,453	0,019
Tálamo	6,12 \pm 0,591	6,09 \pm 0,594	t(34)=0,809	0,424
Globo Pálido	1,25 \pm 0,230	1,21 \pm 0,180	Z=-2,293; N=35	0,022
Hipocampo	3,66 \pm 0,551	3,83 \pm 0,507	t(34)=-3,853	<0,001
Accumbens	0,37 \pm 0,086	0,33 \pm 0,088	t(34)=4,509	<0,001

Os resultados das análises de comparação entre hemisférios para cada *software* encontram-se tabelados acima (Tabela 4). De salientar a amígdala que é a única estrutura subcortical que não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os hemisférios em ambos os *softwares*. Nesta fase foram também refeitas as análises comparativas, removendo os valores extremos. Para o *FreeSurfer*, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos volumes da amígdala (t(33)=-0,755, p=0,444) entre os hemisférios. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as medianas dos

volumes do hipocampo e ventrículo lateral entre hemisférios (hipocampo: $Z=-3,805$, $N=34$, $p<0,001$; ventrículo lateral: $Z=-2,645$, $N=33$, $p=0,008$) e nas médias dos volumes do putâmen ($t(33)=4,661$, $p<0,001$). Relativamente ao *VolBrain*, a diferença entre as medianas dos volumes do ventrículo lateral de cada hemisfério mantiveram-se estatisticamente significativas ($Z=-2,859$, $N=33$, $p=0,004$).

6. Discussão

Concluimos que, na maioria dos casos, os resultados entre ambos os softwares eram bastante discrepantes. De facto, em todas as estruturas subcorticais, de todos os casos, verificou-se que os volumes eram superiores no *FreeSurfer* comparativamente ao *VolBrain*. Constatou-se também a existência de diferença de volumes entre os hemisférios de cada estrutura em ambos os softwares, sendo que a única estrutura que não apresentou diferenças significativas entre hemisférios foi a amígdala. A grande questão que se coloca aqui é: “*como é possível obter resultados significativamente diferentes no mesmo caso e na mesma estrutura entre os programas?*”. Pois o facto é que cada programa tem propriedades diferentes para a realização da segmentação: primeiro, cada programa realizou o seu *labeling* manual por especialistas diferentes, ou seja, os *labels* tem um valor e uma dispersão diferente, visto que foram utilizadas metodologias e critérios diferentes; A escolha da técnica de segmentação, nomeadamente a nível do processamento da imagem, e a biblioteca de treino afetam os resultados quantitativos de cada programa, pois os indivíduos utilizados podem não representar a população ou ter alguma característica (por exemplo uma doença ou uma anomalia) que afete a localização dos vóxeis.

Outro fator de diferença, é o atlas utilizado por cada um, o *VolBrain* utiliza um Multi-Atlas, o Multi-Atlas *label fusion* [38], o *FreeSurfer* possui o seu próprio atlas baseado no Atlas GC (*Gaussian Classifier surface atlas*) [66]. Os atlas estatísticos são criados a partir de um conjunto de imagens de treino, pelo que, se as imagens de teste forem muito diferentes das imagens de treino, o desempenho da segmentação subcortical será reduzido. O *FreeSurfer* possui também um atlas esférico que permite alinhar as superfícies de indivíduos a nível do pré-processamento, ou seja, os programas têm etapas diferentes, assim como no *pipeline*. O *pipeline* do *VolBrain* tem como objetivo melhorar a qualidade das imagens de entrada e configurá-las num espaço geométrico e de intensidade. O *pipeline* do *FreeSurfer* está mais focado em separar os tecidos, substância branca e cinzenta e superfície pial para, posteriormente, estimar várias medidas anatómicas como: espessura cortical, área superficial, curvatura e superfície normal em cada ponto do córtex.

Tabela 5 - Tabela comparativa entre os programas

<i>VolBrain</i>	<i>FreeSurfer</i>
Online - interface web usando um modelo SaaS (Software as a Service)	Necessário fazer <i>download</i> e instalar
Não ocupa espaço computacional	Grande carga computacional
<u>Requisitos:</u> -Possuir um navegador web -Registrar-se e conectar-se no site -Os dados têm de estar compactados -Tamanho de caso processado: uma média de 150MB	<u>Requisitos:</u> -Sistema operativo: Linux ou macOS -Velocidade do processador: GHz (pelo menos) -RAM: 8GB recomendado -Placa Gráfica: 3D com a sua própria memória gráfica e drivers OpenGL -Tamanho: 10GB -Tamanho de um caso processado: 300MB -Outros: MatLab (apenas necessário para executar o FS-FAST, fluxo de análise de fMRI)
Gratuito – público e livremente acessível	Gratuito – necessário instalar no computador
Arquivos têm de ser em nifti e comprimidos	Arquivos em nifti
Não necessita nenhuma aprendizagem para utilizar	É necessário ter conhecimento dos comandos para utilizar
Fornecer volumes / segmentações e relações de assimetria de estrutura em diferentes escalas	Utilizado para segmentação volumétrica, reconstrução da superfície cortical e parcelamento cortical
Cavidade intracraniana; Volumes de tecidos: volumes substância branca e cinzenta e líquido cefalorraquidiano; Volumes do cérebro, cerebelo e tronco encefálico; Ventrículos laterais e estruturas GM subcorticais.	Separa 35 regiões não corticais; Análises de superfície e volume, que utilizam principalmente a superfície da substância branca
O processo é feito automaticamente, só é necessário submeter o caso	Necessário utilizar comandos para realizar o processo a obter resultados
Multi-Atlas	Atlas probabilístico
<u>Pré-processamento:</u> 1. Redução do ruído 2. Correção de falta de homogeneidade 3. Registo do espaço MNI 4. Correção de falta de homogeneidade fina 5. Normalização da intensidade	<u>Pré-processamento:</u> 1. Criação do template 2. Criação da máscara cerebral 3. Inscrição no FreeSurfer Anatómico 4. Correção do movimento 5. <i>Slice Timing Correction</i> 6. Normalização espacial 7. <i>Masking</i> 8. Suavização Espacial
<u>Pipeline:</u> 1. Redução do ruído 2. Correção de falta de homogeneidade	<u>Pipeline:</u> 1. <i>Workflow</i> baseado em superfície 2. <i>Workflow</i> baseado em volume

3. Registo do espaço MNI 4. Correção de falta de homogeneidade fina 5. Normalização da intensidade 6. <i>Non-local Intracranial Cavity Extraction</i> (NICE) 7. Classificação de tecidos 8. <i>Non-local hemisphere segmentation</i> (NABS) 9. Segmentação de estrutura subcortical	(subcortical) 3. Análise Estatística Baseada na Superfície 4. <i>Workflow</i> de Processamento Longitudinal 5. Interface Gráfica do utilizador (GUI)
Leva cerca de 12 min em média para completar todo o pipeline	Leva cerca de 15 h para realizar a análise completa (que inclui também a extração da superfície)

Em resumo, as grandes diferenças encontradas entre os métodos comparados são devidas a etapas específicas do *pipeline* proposto por cada programa. Vários estudos comparativos entre o *VolBrain* e o *FreeSurfer* foram já realizados. Um deles foi realizado pelos autores *VolBrain* [38] aquando da explicação do seu funcionamento e comparação a outros programas de segmentação, nomeadamente o *FreeSurfer*. Foi reportado e demonstrado que o *VolBrain* é melhor a nível da reprodutibilidade do que o *FreeSurfer*. Foram comparados os coeficientes DICE entre os dois programas e o *VolBrain* obteve melhores resultados. O método do *FreeSurfer* produziu uma segmentação aproximada das diferentes estruturas com erros mais significativos, e uma maior dispersão nas estimativas dos volumes. O *pipeline VolBrain* tem uma melhor precisão e é um dos primeiros a fornecer segmentação do hipocampo com base no protocolo EADC. Ambos os *softwares* têm alta taxa de sucesso, de facto em nenhum dos casos estudados houve falha na realização da segmentação [38].

Foi recentemente demonstrado usando uma análise conjunta DTI MRI [84] e uma segmentação de imagens MP2RAGE, que o *FreeSurfer* superestima a maioria das estruturas subcorticais, e tem tendência a selecionar a substância branca como estrutura subcortical. Nestes estudos, foram comparados o *VolBrain*, o *FreeSurfer*, entre outros programas, e avaliou-se o desempenho de um método de segmentação baseado em *patch* como é implementado no *VolBrain* e três métodos convencionais. Concluiu-se que a segmentação baseada em *patch* tem melhor precisão e que o *FreeSurfer* superdimensionou o tálamo,

incluindo tecido não talâmico perto da fronteira, por exemplo. Isto demonstra que a precisão da segmentação afeta os resultados de difusividade obtidos [84][85].

Em todo o caso, devem ser feitos mais estudos comparativos, com *datasets* maiores, e com populações clínicas, para que se possam tirar conclusões mais assertivas e para que se possa escolher o *software* mais robusto para análise automática. Também se verificou que as diferenças, apesar de sistemáticas, não têm o mesmo grau em todas as estruturas, sendo mais claras em algumas regiões que noutras. Além disso, ambos apresentaram falhas a nível de segmentação em tumores graves, necessitando sempre de uma intervenção do utilizador e/ou segmentação supervisionada, impossibilitando a utilização de qualquer um dos *softwares* em ambiente clínico.

7. Conclusão

Neste trabalho, feito no âmbito da disciplina Dissertação/Projeto, no Mestrado de Tecnologias de Imagem Médica, realizou-se um estudo comparativo entre dois *softwares* de processamento de imagem, a fim de testar a fiabilidade de cada um.

Utilizou-se a volumetria, para poder comparar os volumes das estruturas subcorticais. Inicialmente surgiu uma pergunta: será que os volumes calculados pelos *softwares* são iguais ou variam consoante o *software* utilizado?

O projeto teve como finalidade a execução da segmentação das estruturas cerebrais de uma base de dados, utilizando métodos (semi-)automáticos. A segmentação foi toda realizada, de raiz, em ambos os *softwares*, sendo exigente em termos de tempo e de aprendizagem para a utilização dos programas. Ao longo deste trabalho procurou-se perceber como funcionam os *softwares* utilizados, que métodos informáticos/computacionais estão contidos em cada um, que tipo de segmentação é utilizada, que importância tem um atlas num *software* de segmentação, e se existem fatores de influência no cálculo dos volumes corticais e subcorticais. Sendo dois programas diferentes, foi necessária a adaptação a cada um: o *VolBrain* mostrou-se bastante fácil de utilizar, sem grande necessidade de aprendizagem; o *FreeSurfer*, mais complexo, que funciona por linha de comandos e que gera vários documentos após o processamento das imagens, requereu uma aprendizagem mais exigente para conseguir perceber e utilizar o *software*.

Após a segmentação das imagens de cada caso da amostra nos dois programas e após a análise da robustez de cada um, foi possível analisar os dados volumétricos calculados, assim como as imagens da segmentação das estruturas subcorticais. Foi um processo demorado em relação ao *FreeSurfer* pois este leva cerca de 15h para realizar o processamento de uma imagem. Constatou-se que existia um desempenho diferente entre os dois *softwares*, os volumes obtidos pelo *FreeSurfer* foram, no geral, superiores que os volumes obtidos pelo *VolBrain* devido ao atlas e ao *pipeline* de cada um, mas os volumes obtidos para cada hemisfério de cada estrutura subcortical em cada *software* apresentavam maior

semelhança, por exemplo, o volume obtido para a amígdala, no *FreeSurfer*, não é significativamente diferente entre o hemisfério esquerdo e o hemisfério direito, tal como para o *VolBrain*. Estas semelhanças e diferenças foram visíveis utilizando o *MeVisLab*, que foi utilizado com o objetivo de permitir uma visualização comparativa, criando uma rede onde fosse possível selecionar a estrutura de interesse em cada imagem e por fim juntá-las numa só, sobrepondo os resultados.

Este trabalho permitiu responder a nossa pergunta inicial, no entanto ficam algumas questões em aberto: será que o sexo dos indivíduos altera o volume das estruturas subcorticais? Será que a faixa etária pode ser um fator de influência nos resultados? Será que há atrofiamento ou não e, se sim, qual será a melhor ferramenta para avaliar?

Foi possível perceber, durante a realização desta dissertação, que esta área está em constante crescimento e evolução, tendo como objetivo analisar o desenvolvimento do cérebro e melhorar o diagnóstico ou o acompanhamento clínico de certas patologias. Para um trabalho futuro, será pertinente fazer um estudo comparativo com mais *softwares* de processamento de imagem, e *datasets* maiores e diversificados, para testar a robustez e qual deles é o mais fiável a nível de resultados volumétricos.

Anexos

Anexo I – Tabela das informações sobre os casos (informações sobre o paciente e sobre as imagens)

Caso	Idade (anos)	Sexo (M=male, F=female)	Doença	Resolution (pixel)	Slice Thickness (mm)	Inversion Time (TI) (ms)	Repetition Time (TR) (ms)	Echo Time (TE) (ms)	Voxel Size	Nº de slices	Magnetic Field Strength	Flip Angle
Caso1	*	*	Saudável	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso2	*	*	Saudável	256x256	1	1100	2530ms	3.42ms	*	176	3	7
Caso3	*	*	Quisto	256x256	1	1100	2530	3.29	*	192	3	7
Caso4	*	*	Tumor	256x256	1	900	2300	2.98	*	160	3	9
Caso5	9	M	Epilepsia	512x512	1.2	*	*	*	*	176	1,5	*
Caso6	17	F	Epilepsia	512x512	1.2	*	*	*	*	144	1,5	*
Caso7	10	F	Epilepsia	512x512	1.2	*	*	*	*	160	1,5	*
Caso8	5	M	Epilepsia	512x512	1.2	*	*	*	*	144	1,5	*
Caso9	24	M	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso10	32	M	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso11	25	M	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso12	31	M	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*

Caso13	23	F	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso14	39	F	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso15	25	F	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso16	22	F	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso17	27	F	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso18	29	F	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso19	24	M	Doente Autista	256x256	*	*	*	*	*	176	*	*
Caso20	22	F	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso21	23	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso22	20	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso23	26	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso24	23	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso25	23	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso26	35	F	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso27	22	F	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8

Caso28	23	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso29	25	F	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso30	22	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso31	26	F	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso32	26	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso33	50	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso34	34	F	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8
Caso35	49	M	Saudável	256x256	*	900	2500	3.93	3x3x4mm	176	3	8

*Dados indisponíveis

Anexo II – Estatística Descritiva

Tabela 6 - Resultados da estatística descritiva para a amígdala

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
<i>Esq_FreeSurfer</i>	1,6006	1,58	0,19119	1,38	1,24	1,92	1,46	1,75	0,037
<i>Esq_VolBrain</i>	0,8263	0,85	0,12570	0,82 ^a	0,50	1,06	0,75	0,91	0,016
<i>Dir_FreeSurfer</i>	1,5972	1,63	0,39853	1,51 ^a	0,07	2,24	1,44	1,78	0,159
<i>Dir_VolBrain</i>	0,8383	0,88	0,15217	0,61 ^a	0,38	1,14	0,75	0,93	0,023

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Tabela 7 - Resultados da estatística descritiva para o putâmen

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
<i>Esq_FreeSurfer</i>	6,1032	6,15	0,78657	4,95 ^a	4,52	8,11	5,61	6,69	0,619
<i>Esq_VolBrain</i>	4,3974	4,53	0,51212	4,12 ^a	3,02	5,72	4,12	4,12	0,262
<i>Dir_FreeSurfer</i>	5,8084	6,0370	0,99292	5,60 ^a	1,98	7,62	5,44	6,47	0,986
<i>Dir_VolBrain</i>	4,3926	4,50	0,56988	4,29 ^a	3,10	5,70	4,03	4,76	0,325

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Tabela 8 - Resultados da estatística descritiva para o ventrículo lateral

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
<i>Esq_FreeSurfer</i>	7,7614	7,11	5,37436	5,36 ^a	2,09	25,19	4,35	9,08	28,884
<i>Esq_VolBrain</i>	6,9609	5,78	5,4488	6,84 ^a	1,38	24,96	3,18	2,69	29,689
<i>Dir_FreeSurfer</i>	6,8054	5,20	5,02443	5,20 ^a	1,79	23,70	3,37	8,48	25,245
<i>Dir_VolBrain</i>	6,1029	4,77	5,05726	1,35 ^a	1,35	23,86	2,69	7,53	25,576

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Tabela 9 - Resultados da estatística descritiva para o núcleo caudado

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
Esq_FreeSurfer	3,7643	3,72	0,59013	2,94 ^a	2,69	4,69	3,22	4,24	0,348
Esq_VolBrain	3,8369	3,94	0,53300	4,09 ^a	2,67	4,66	3,41	4,22	0,284
Dir_FreeSurfer	3,9571	3,94	0,63127	3,71 ^a	2,58	5,16	3,42	4,41	0,399
Dir_VolBrain	3,8877	3,93	0,57693	2,76 ^a	2,76	4,90	3,43	4,31	0,333

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Tabela 10 - Resultados da estatística descritiva para o tálamo

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
Esq_FreeSurfer	7,74	7,77	0,85227	6,96 ^a	5,33	9,41	7,11	8,27	0,726
Esq_VolBrain	6,1237	6,23	0,59061	5,80 ^a	4,80	7,18	5,65	6,62	0,349
Dir_FreeSurfer	7,4211	7,56	0,85283	6,48 ^a	5,54	9,44	6,77	7,86	0,727
Dir_VolBrain	6,0894	6,30	0,59434	5,90 ^a	4,52	7,25	5,77	6,46	0,353

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Tabela 11 - Resultados da estatística descritiva para o globo pálido

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
Esq_FreeSurfer	1,6966	1,70	0,33586	1,88	0,93	2,34	1,52	1,88	0,113
Esq_VolBrain	1,2474	1,26	0,22994	1,45	0,58	1,64	1,17	1,42	0,053
Dir_FreeSurfer	1,5929	1,55	0,18619	1,52 ^a	1,30	2,01	1,46	1,67	0,035
Dir_VolBrain	1,2117	1,21	0,17975	1,20	0,75	1,56	1,12	1,32	0,032

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Tabela 12 - Resultados da estatística descritiva para o hipocampo

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
Esq_FreeSurfer	3,9283	4,05	0,53329	3,96 ^a	2,34	4,69	3,62	4,25	0,284
Esq_VolBrain	3,6591	3,71	0,55097	3,64 ^a	1,87	4,53	3,32	4,08	0,304
Dir_FreeSurfer	4,0311	4,15	0,72304	3,64 ^a	0,76	5,13	3,91	4,37	0,523
Dir_VolBrain	3,8266	3,80	0,50695	3,57 ^a	2,21	4,78	3,54	4,17	0,257

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Tabela 13 - Resultados da estatística descritiva para o accumbens

Variável	M	Med	DP	Moda	min	max	Q25%	Q75%	Var
Esq_FreeSurfer	0,6529	0,67	0,15927	0,44	0,36	0,87	0,49	0,81	0,025
Esq_VolBrain	0,3663	0,37	0,08613	0,37	0,21	0,53	0,30	0,41	0,007
Dir_FreeSurfer	0,6617	0,71	0,16612	0,75	0,32	1,05	0,55	0,75	0,028
Dir_VolBrain	0,3269	0,32	0,08791	0,32	0,08	0,55	0,27	0,38	0,008

^a Há várias modas. O SPSS mostra o menor valor.

Legenda: M: média; Med: mediana; DP: Desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; Q25%: quartil 25%; Q75%: quartil 75%; Var: variância.

Anexo III – Resultados dos volumes obtidos em ambos os *softwares*

Tabela 14- Resultados dos volumes da amígdala e do putâmen

	Amígdala				Putâmen			
	Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)		Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)	
	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita
Caso1	1,740	1,742	0,87	0,91	6,85	6,62	5,29	5,23
Caso2	1,66	1,78	0,90	0,88	6,97	6,58	4,66	4,90
Caso3	1,47	1,51	0,82	0,83	6,15	5,78	4,56	4,58
Caso4	1,51	0,078	0,68	0,61	4,92	1,98	3,57	3,16
Caso5	1,92	1,19	0,64	0,61	4,95	4,89	4,12	3,95
Caso6	1,49	1,32	0,74	0,61	4,52	3,97	3,70	3,75
Caso7	1,24	1,39	0,50	0,59	5,33	5,06	4,31	4,29
Caso8	1,85	0,69	0,58	0,38	5,07	4,98	3,67	3,19
Caso9	1,55	1,69	0,77	0,77	6,56	6,24	4,78	4,81
Caso10	1,58	1,43	0,87	0,91	4,78	4,30	3,02	3,10
Caso11	1,63	1,94	0,90	0,90	6,14	6,08	4,58	4,72
Caso12	1,71	1,67	0,92	0,82	6,031	6,037	4,60	4,76
Caso13	1,382	1,389	0,82	0,86	5,80	5,29	3,86	3,85
Caso14	1,43	1,56	0,66	0,71	4,95	5,52	4,42	4,14
Caso15	1,38	1,53	0,71	0,75	5,95	5,40	3,98	4,03
Caso16	1,30	1,40	0,85	0,87	5,71	5,48	4,35	4,29
Caso17	1,29	1,51	0,85	0,90	6,21	5,80	4,43	4,30
Caso18	1,75	1,68	0,93	1,01	6,69	6,18	4,53	4,50
Caso19	1,82	2,01	1,00	1,02	6,61	6,30	4,79	4,70
Caso20	1,67	1,69	0,94	1,01	6,44	6,78	4,75	4,83
Caso21	1,56	1,67	0,96	0,89	6,94	6,55	4,65	4,82
Caso22	1,56	1,72	0,75	0,80	6,69	6,30	4,56	4,50
Caso23	1,38	1,63	0,82	0,91	5,43	5,44	3,82	3,84
Caso24	1,34	1,45	0,85	0,86	5,61	5,60	4,45	4,62
Caso25	1,58	1,71	0,84	0,97	6,97	6,54	4,66	4,74
Caso26	1,82	2,08	0,89	0,94	6,78	6,69	5,00	5,04
Caso27	1,67	2,05	0,98	0,99	8,11	7,62	5,72	5,70

Caso28	1,73	1,94	0,91	0,97	5,94	6,29	4,23	4,38
Caso29	1,91	2,18	0,91	0,89	7,01	6,47	4,53	4,51
Caso30	1,46	1,44	0,87	0,93	6,39	6,44	4,62	4,67
Caso31	1,80	1,84	0,90	0,88	6,52	6,53	4,64	4,66
Caso32	1,80	1,54	0,86	0,73	5,76	5,60	3,88	3,87
Caso33	1,51	1,60	0,60	0,69	5,95	5,58	4,12	4,31
Caso34	1,638	1,637	0,77	0,80	6,64	6,40	4,86	4,89
Caso35	1,90	2,24	1,06	1,14	6,24	5,85	4,20	4,11

Tabela 15 - Resultados dos volumes do ventrículo lateral e do núcleo caudado

	Ventrículo Lateral				Núcleo Caudado			
	Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)		Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)	
	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita
Caso1	7,43	7,10	6,84	6,44	4,63	5,06	4,66	4,90
Caso2	7,43	7,10	6,84	6,46	4,69	5,16	4,66	4,90
Caso3	9,08	8,48	8,36	7,87	4,32	4,51	4,43	4,47
Caso4	22,12	23,70	21,68	23,86	2,94	3,20	2,99	2,76
Caso5	2,30	3,65	2,08	3,30	2,94	3,42	3,92	3,95
Caso6	2,62	2,71	2,50	2,54	2,75	2,58	3,06	3,04
Caso7	4,49	5,48	4,97	5,48	3,88	3,63	4,06	3,89
Caso8	7,11	1,79	2,04	1,81	3,21	3,08	4,07	4,25
Caso9	6,79	3,35	5,78	2,79	4,05	3,86	4,22	3,89
Caso10	7,18	9,28	6,81	8,32	3,54	3,71	3,40	3,40
Caso11	5,84	5,20	5,45	4,77	3,72	3,90	3,66	3,79
Caso12	7,21	5,94	6,53	5,20	3,51	3,54	3,30	3,39
Caso13	2,09	2,56	1,38	1,35	2,69	3,01	2,67	2,76
Caso14	2,49	2,51	1,55	1,51	2,86	3,36	3,41	3,43
Caso15	13,56	7,71	13,04	6,84	3,05	3,27	3,09	3,20
Caso16	2,42	2,80	1,94	2,24	3,61	3,95	3,77	3,93
Caso17	3,86	3,37	3,21	2,69	3,22	3,34	3,35	3,28
Caso18	9,45	8,65	8,64	7,41	4,24	4,40	4,35	4,39
Caso19	4,78	4,57	3,94	3,85	4,69	4,90	4,55	4,63

Caso20	8,60	8,22	7,63	7,53	4,38	4,71	4,61	4,76
Caso21	8,56	7,22	7,60	6,49	3,53	3,94	3,52	3,54
Caso22	5,36	3,45	4,64	2,94	4,44	4,56	4,35	4,44
Caso23	8,01	6,18	7,32	5,61	3,51	3,71	3,48	3,44
Caso24	14,94	9,45	14,35	8,14	3,97	4,10	3,96	3,98
Caso25	9,94	9,47	8,84	8,38	3,68	3,95	3,67	3,90
Caso26	4,35	3,34	3,51	2,74	3,68	3,84	3,82	3,85
Caso27	4,42	5,01	3,18	4,10	4,56	4,93	4,48	4,65
Caso28	5,39	5,20	4,42	4,33	4,12	4,39	4,09	4,26
Caso29	2,71	3,43	1,97	2,53	4,20	4,17	4,09	4,08
Caso30	5,36	4,06	4,45	2,68	4,21	4,41	4,21	4,31
Caso31	3,42	2,92	2,79	2,44	3,82	4,00	3,94	3,94
Caso32	11,94	11,92	10,80	10,86	3,03	3,23	2,93	3,04
Caso33	17,19	17,16	15,99	15,91	4,03	4,14	3,99	3,99
Caso34	8,02	4,21	7,60	3,53	3,69	3,86	3,58	3,59
Caso35	25,19	21,00	24,96	20,66	4,36	4,68	3,95	4,05

Tabela 16 - Resultados dos volumes do tálamo e do globo pálido

	Tálamo				Globo Pálido			
	Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)		Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)	
	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita
Caso1	8,75	8,71	6,62	6,45	1,67	1,62	1,56	1,50
Caso2	8,24	8,26	6,63	6,46	1,66	1,85	1,56	1,51
Caso3	8,16	7,29	6,36	6,31	1,82	1,55	1,42	1,41
Caso4	7,21	6,77	5,46	4,52	0,93	1,53	1,00	1,00
Caso5	7,21	6,77	5,67	5,77	0,93	1,53	0,85	0,93
Caso6	9,06	7,72	5,19	5,49	1,30	1,46	0,58	0,75
Caso7	6,59	5,94	4,80	5,03	1,21	1,38	0,68	0,82
Caso8	7,11	6,84	5,60	6,28	1,19	1,30	1,01	0,99
Caso9	9,41	9,44	6,92	7,25	2,11	1,67	1,17	1,34
Caso10	8,45	8,15	6,51	6,42	1,66	1,44	1,19	1,11
Caso11	8,27	7,64	6,39	6,30	1,74	1,60	1,29	1,24

Caso12	7,77	7,52	6,40	6,37	1,88	1,44	1,17	1,17
Caso13	5,33	5,54	5,32	5,25	1,52	1,52	1,06	1,12
Caso14	7,98	6,48	6,18	5,91	1,34	1,58	1,19	1,32
Caso15	6,75	6,66	5,35	5,23	1,39	1,30	1,15	1,06
Caso16	7,81	7,77	6,09	6,12	1,70	1,60	1,25	1,25
Caso17	6,96	6,60	5,70	5,58	1,69	1,55	1,22	1,17
Caso18	7,38	7,69	6,17	6,32	2,00	1,90	1,29	1,30
Caso19	8,52	8,54	6,77	6,73	2,28	1,99	1,48	1,33
Caso20	9,09	7,86	6,62	6,47	1,60	1,55	1,45	1,31
Caso21	8,24	7,63	6,66	6,70	2,03	1,86	1,33	1,20
Caso22	8,03	7,27	6,23	6,13	1,97	1,82	1,48	1,30
Caso23	6,70	6,36	5,45	5,46	1,78	1,52	1,14	1,00
Caso24	8,07	7,81	6,44	6,42	1,56	1,46	1,30	1,20
Caso25	7,77	7,56	6,11	6,31	2,06	1,85	1,45	1,39
Caso26	7,58	7,57	6,64	6,60	1,44	1,52	1,32	1,28
Caso27	8,31	8,67	7,18	6,90	2,34	2,01	1,64	1,56
Caso28	7,62	7,63	6,48	6,32	2,04	1,64	1,32	1,19
Caso29	8,21	8,45	6,83	6,69	1,84	1,48	1,45	1,35
Caso30	6,81	6,48	5,80	5,90	1,86	1,49	1,35	1,27
Caso31	7,51	7,24	6,23	5,98	1,88	1,65	1,21	1,20
Caso32	6,96	7,10	5,65	5,79	1,88	1,41	1,22	1,20
Caso33	7,10	6,55	5,20	5,12	1,57	1,56	1,26	1,21
Caso34	7,11	6,91	5,80	5,90	1,68	1,34	1,20	1,16
Caso35	8,83	8,32	6,88	6,65	1,83	1,78	1,42	1,27

Tabela 17 - Resultados dos volumes do hipocampo e do accumbens

	Hipocampo				Accumbens			
	Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)		Freesurfer (cm ³)		VolBrain (cm ³)	
	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita
Caso1	3,84	4,06	3,11	3,57	0,85	0,86	0,48	0,41
Caso2	3,89	4,06	3,12	3,57	0,79	0,85	0,48	0,41
Caso3	4,11	4,02	3,60	3,47	0,75	0,69	0,37	0,26

Caso4	3,34	0,76	3,53	3,66	0,44	0,33	0,23	0,21
Caso5	3,62	3,75	2,94	3,31	0,44	0,33	0,32	0,30
Caso6	3,96	3,69	4,15	3,42	0,44	0,32	0,27	0,21
Caso7	2,34	2,81	1,87	2,21	0,43	0,36	0,30	0,24
Caso8	3,07	3,61	3,18	3,54	0,36	0,46	0,21	0,08
Caso9	4,56	5,13	4,12	4,34	0,58	0,66	0,27	0,32
Caso10	4,25	4,23	3,74	3,61	0,46	0,56	0,31	0,27
Caso11	4,16	4,33	3,71	3,88	0,59	0,71	0,40	0,34
Caso12	3,96	4,29	3,32	3,68	0,56	0,65	0,37	0,29
Caso13	3,41	3,27	3,15	3,17	0,65	0,48	0,37	0,30
Caso14	3,99	4,09	3,79	3,74	0,67	0,75	0,34	0,39
Caso15	2,71	3,64	2,58	3,22	0,63	0,62	0,26	0,27
Caso16	4,05	4,15	3,88	3,79	0,75	0,67	0,47	0,37
Caso17	3,59	3,91	3,43	3,32	0,82	0,72	0,40	0,40
Caso18	4,14	4,25	4,08	4,12	0,77	0,80	0,47	0,40
Caso19	4,06	4,15	3,64	3,68	0,86	0,83	0,53	0,48
Caso20	4,31	4,28	3,77	3,92	0,87	0,85	0,41	0,38
Caso21	4,16	4,21	4,15	4,17	0,70	0,66	0,37	0,29
Caso22	4,10	4,34	4,23	4,42	0,81	0,75	0,46	0,32
Caso23	3,76	3,92	3,49	3,80	0,58	0,71	0,32	0,31
Caso24	4,01	4,43	3,87	4,33	0,66	0,74	0,38	0,33
Caso25	4,00	3,93	3,93	4,07	0,78	0,75	0,34	0,32
Caso26	4,65	4,74	4,53	4,78	0,87	0,77	0,40	0,37
Caso27	4,27	4,48	4,03	3,97	0,83	1,05	0,51	0,55
Caso28	4,40	4,48	4,02	4,39	0,83	0,75	0,37	0,46
Caso29	4,69	4,86	4,36	4,51	0,82	0,68	0,49	0,38
Caso30	4,17	4,04	3,64	3,82	0,68	0,74	0,38	0,32
Caso31	4,52	4,51	4,20	4,60	0,70	0,71	0,39	0,37
Caso32	3,36	3,61	3,16	3,41	0,49	0,55	0,23	0,24
Caso33	3,25	3,96	3,68	3,80	0,51	0,54	0,29	0,29
Caso34	4,19	4,37	3,59	4,16	0,43	0,53	0,24	0,22
Caso35	4,60	4,73	4,48	4,48	0,45	0,73	0,39	0,34

Anexo IV – Gráficos comparativos dos resultados de cada estrutura subcortical obtidos pelos softwares

É de salientar que, nos gráficos, os volumes obtidos pelo *FreeSurfer* estão representados a verde e os volumes obtidos pelo *VolBrain* estão representados a azul, e diferenciou-se cada lado da estrutura atribuindo as cores mais claras ao lado direito e as mais escuras ao lado esquerdo.

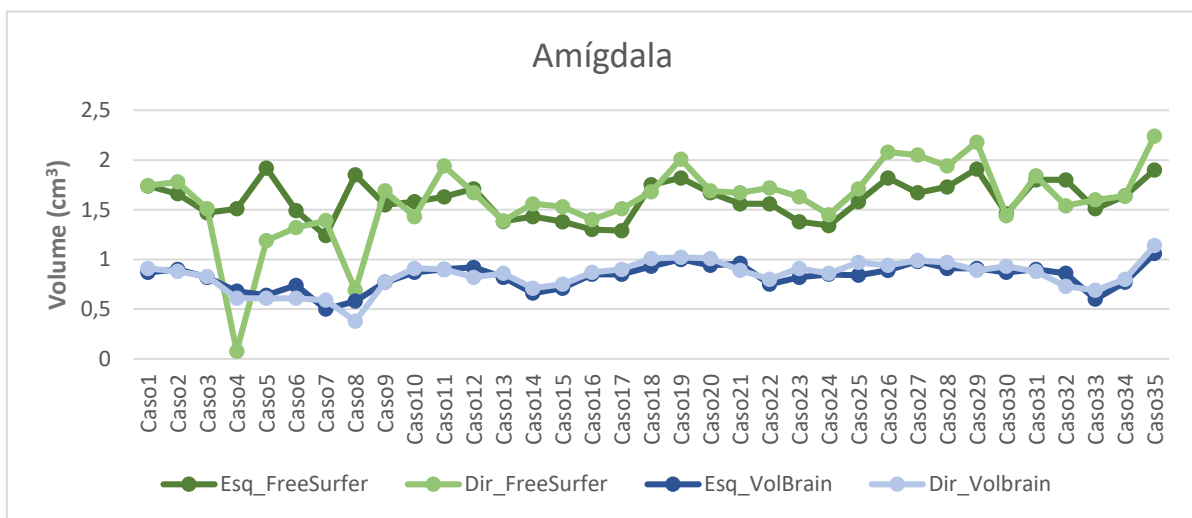


Gráfico 1 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado da amígdala

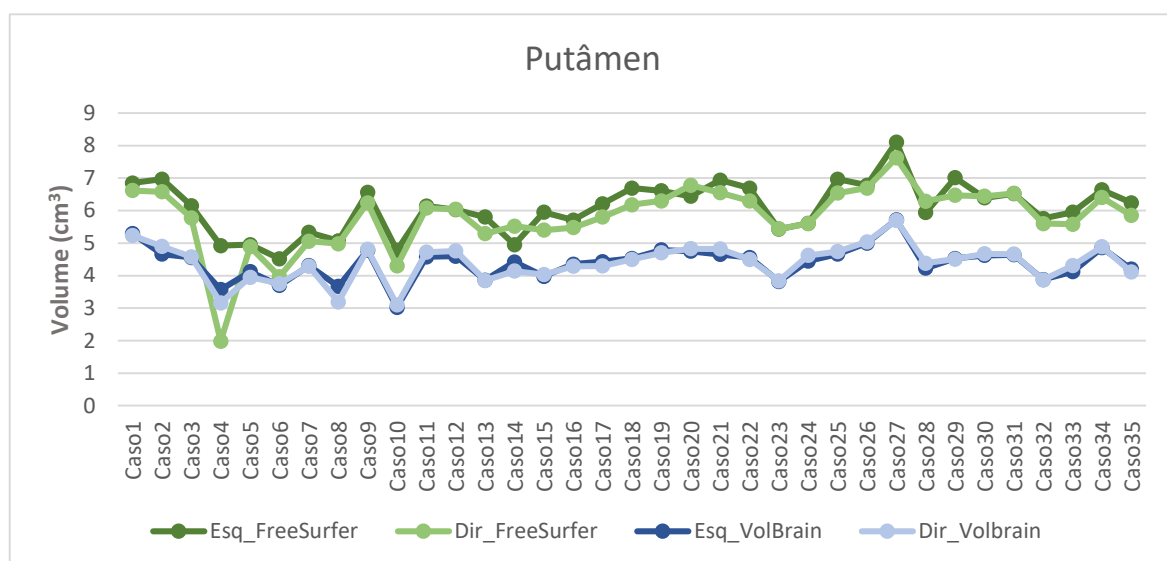


Gráfico 2 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do putâmen

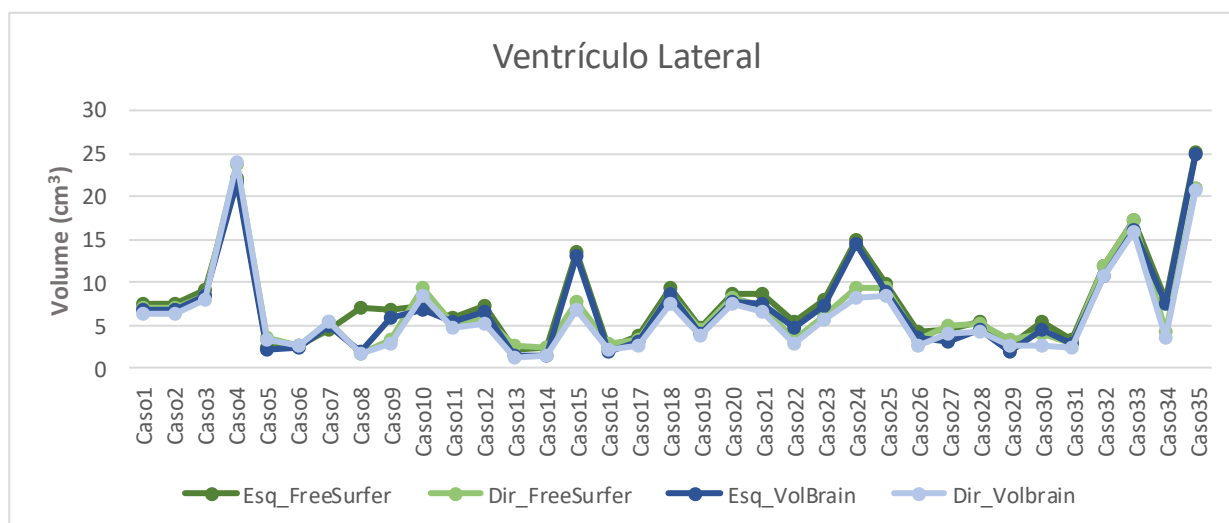


Gráfico 3 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do ventrículo lateral

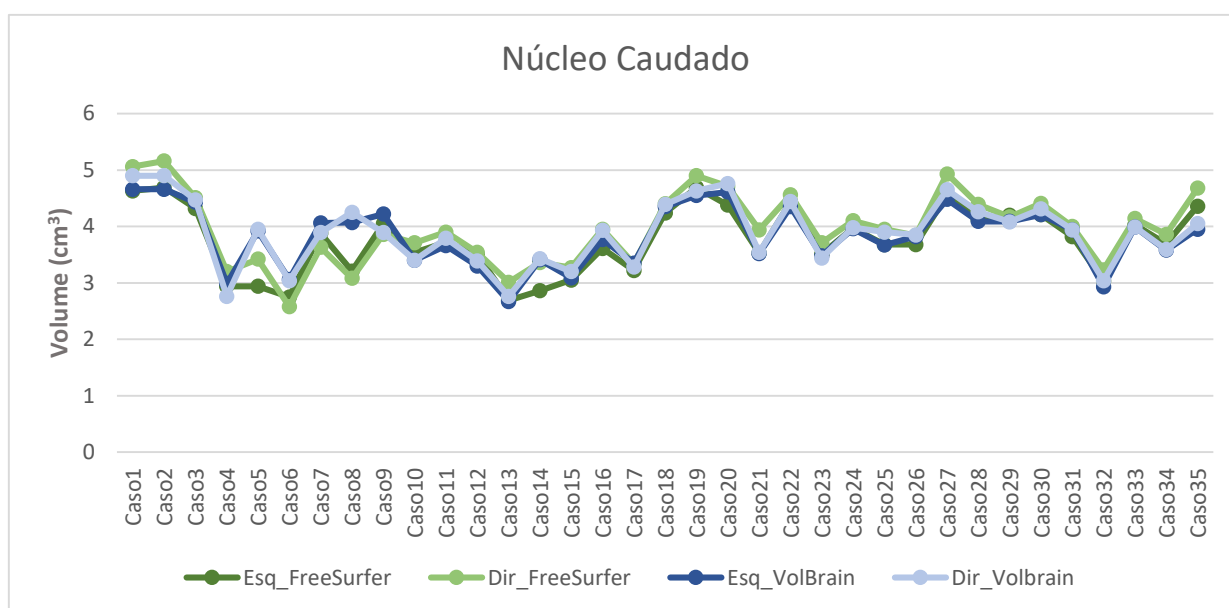


Gráfico 4 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do núcleo caudado

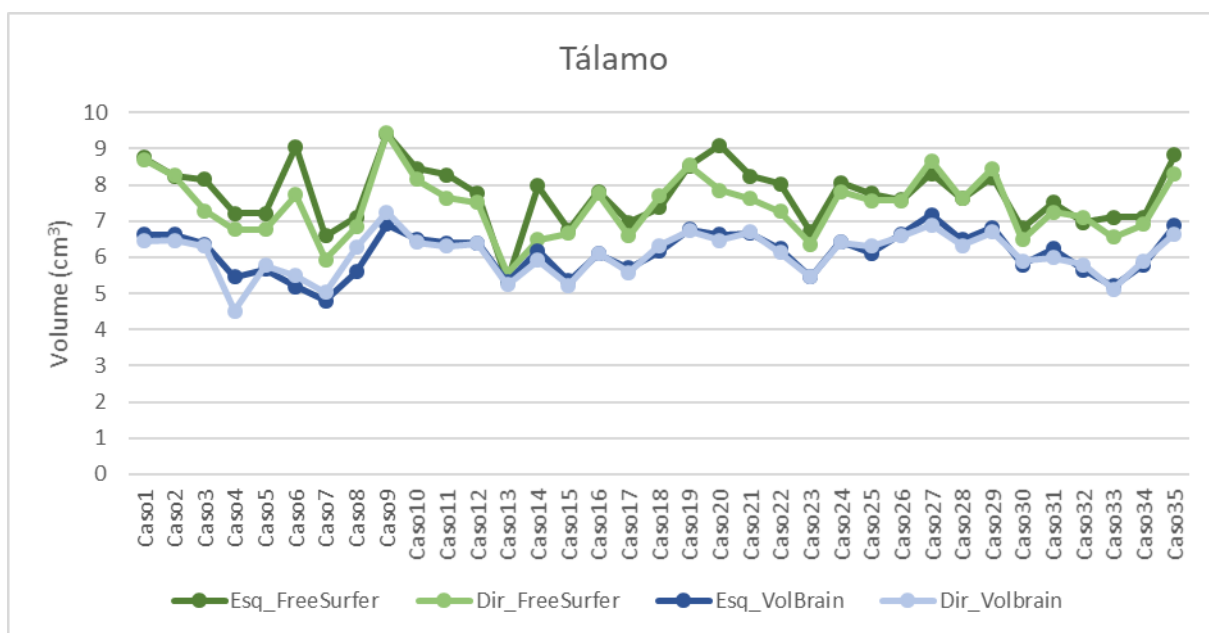


Gráfico 5 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do tálamo

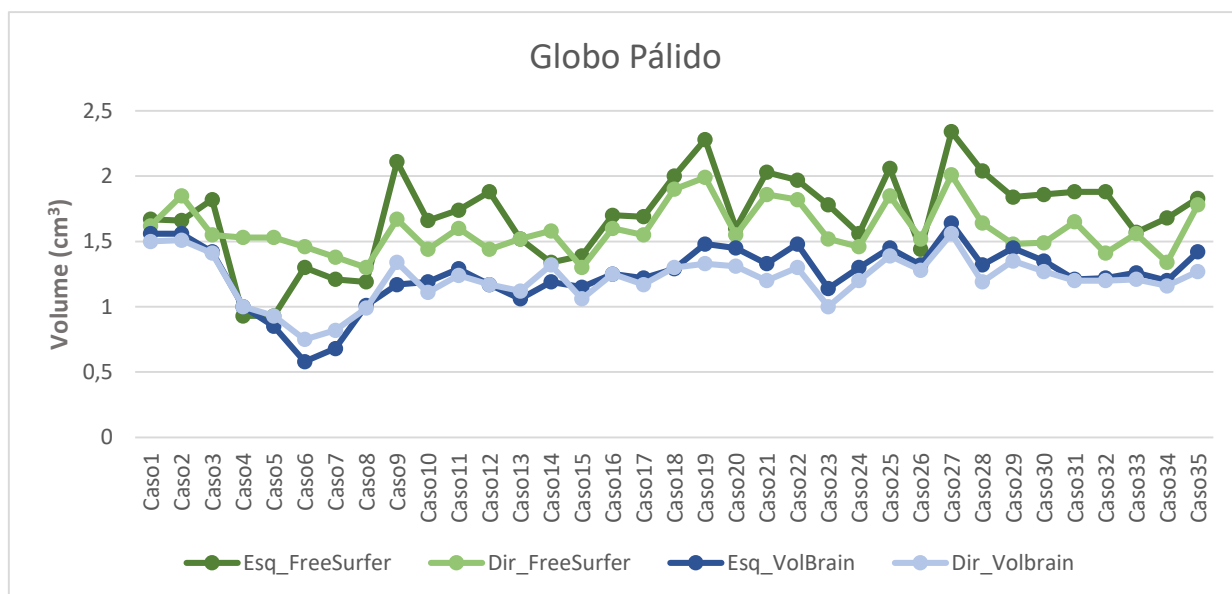


Gráfico 6 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do globo pálido

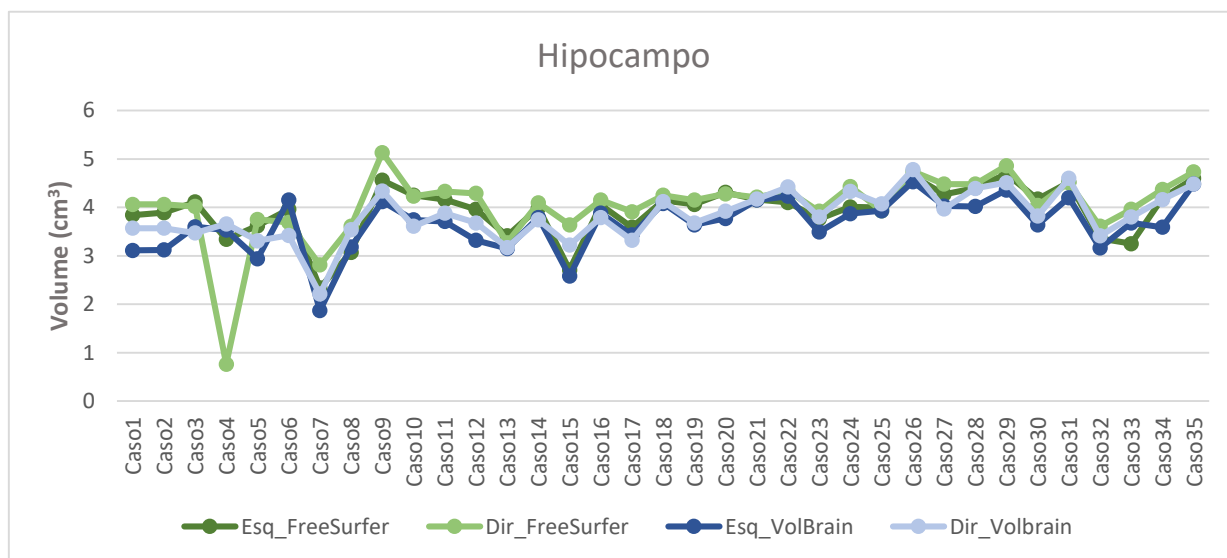


Gráfico 7 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do hipocampo

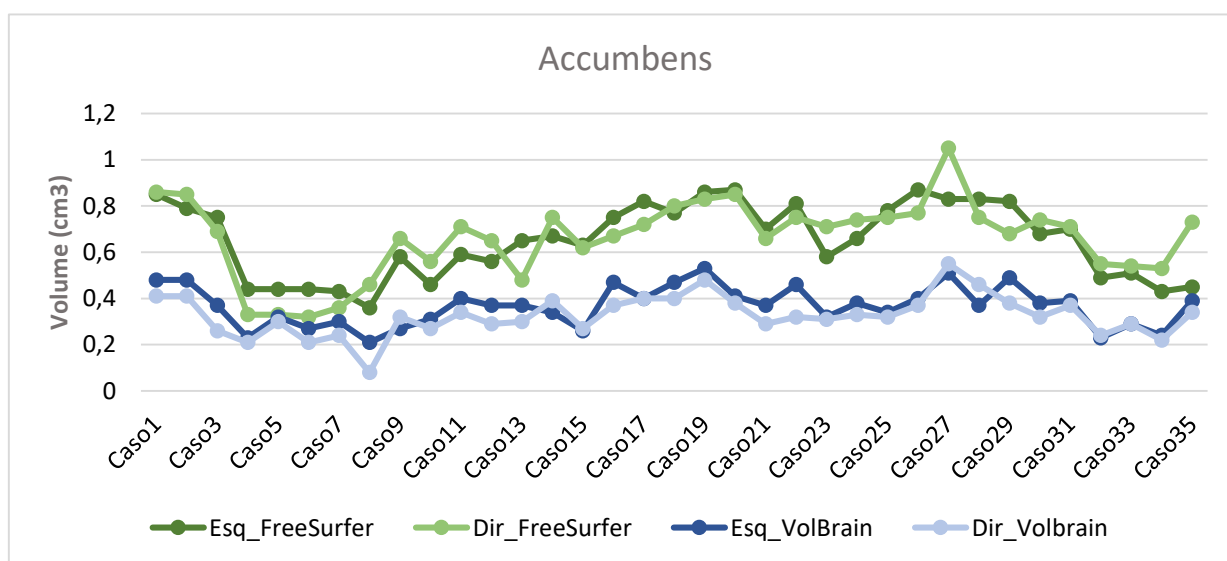


Gráfico 8 - Gráfico comparativo entre os volumes obtidos por cada software para cada lado do accumbens

8. Referência/Bibliografia

- [1] Dance D.R., Christofides S., Maidment A.D.A, McLean I.D., Ng K.H.; “Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students”; International Atomic Energy Agency; 2014.
- [2] Kastler B., Vetter D., Patay Z., Germain P. ; “Comprendre l’IRM : Manuel d’auto-apprentissage” ; Elsevier Masson SAS ; 2011.
- [3] Balafar M.A., Ramli A.R., Saripan M.I., Mashohor S.; “Review of brain MRI image segmentation methods”; Artificial Intelligence Review, vol.33, nº3, p. 261-274; 2010.
- [4] Covolan R., Araújo D. B., Cendes F.; “Ressonância Magnética Funcional: As funções do cérebro reveladas por spins nucleares”; Ciência e Cultura, vol.56, nº1, São Paulo; 2004.
- [5] Marieb E.N., Wilhelm P.B, Mallat J; “Anatomia Humana” 7ªEdição; Pearson Education; 2014
- [6] Doyon D., Cabanis E.-A., Cabanis M.-T., Roger B., Fria J., Pariente D., Idy-Peretti I.; “IRM: Imagerie par Résonance Magnétique” 4ªEdição; MASSON; 2004
- [7] Lauterbur P.C.; “Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance”; Nature vol.242, p.190-191; 1973.
- [8] E-MRI; “MRI step-by-step, interactive course on magnetic resonance imaging”; IMAIOS SAS; 2008-2018.
- [9] Rinck P.A; “Magnetic Resonance in Medicine” 10ªEdição; European Magnetic Resonance Forum; 2017.
- [10] Pavlicek W.; “MR Instrumentation and Image Formation”; RadioGraphics, vol.7, nº4, p.809-814; 1987.
- [11] Wesrbrook C., Roth C.K., Talbot J.; “MRI in Practice”; 4ªedição; Wiley-Blackwell, 2011.
- [12] Gonzalez R., Woods R.; “Digital Image Processing”, 4ªedição; Pearson; 2017.
- [13] Silva J. S., Santos B. S., Silva A., Madeira J.; “Modelos Deformáveis na Segmentação de Imagens Médicas: uma introdução”; Revista do DETUA, vol.4, nº3, p.360-367; 2004.

- [14] Kass M., Witkin A., Terzopoulos D.; "Snakes: Active Contour Models"; International Journal of Computer Vision; p.321-331; 1988.
- [15] Ma Z., Tavares J.M., Jorge R.N., Mascarenhas T.; "A review of algorithms for medical image segmentation and their applications to the female pelvic cavity"; Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, vol.13, nº2, p.235-246; 2010.
- [16] Gonzalez R. C., Woods R. E.; "Digital Image Processing"; 4ªedição; Pearson; 2017.
- [17] Boudraa A.O., Zaidi H.; "Image Segmentation Techniques in Nuclear Medicine Imaging"; Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging; Springer Science; p. 308-357; 2006.
- [18] El-Baz A.S., Acharya U R., Mirmehdi M., Suri J.S.; "Multi-Modality State-of-the-Art Medical Image Segmentation and Registration Methodologies: Volume 1"; Springer Science; 2011.
- [19] Sonka M., Fitzpatrick J.M.; "Handbook of Medical Imaging - Medical Image Processing and Analysis: Volume 2"; SPIE Press; 2004.
- [20] Kass M., Witkin A., Terzopoulos, D.; "Snakes: Active Contour Models"; International Journal of Computer Vision, vol.1, nº4, p.321-331; 1988.
- [21] Blake A., Isard M.; "Active Contours"; 1ªedição; Springer-Verlag London; 1998.
- [22] McInemey T., Terzopoulos D.; "Topology Adaptive Deformable Surfaces for Medical Image Volume Segmentation"; IEEE, Transactions on Medical Imaging, vol.18, nº10, p. 840-850; 1999.
- [23] Cootes T. F., Taylor C. J.; "Statistical Models of Appearance for Computer Vision"; Imaging Science and Biomedical Engineering, University of Manchester; 2004.
- [24] Cootes T. F., Edwards G., Taylor C. J.; "Comparing Active Shape Models with Active Appearance Models"; British Machine Vision Conference; 1999.
- [25] Osher S., Sethian J. A.; "Fronts Propagation with Curvature Dependent Speed: Algorithms Based on Hamilton-Jacobi Formulations"; Journal of Computational Physics, vol.79, p.12-19; 1988.
- [26] Jiang X., Zhang R., Nie S.; "Image Segmentation Based on Level Set Method"; Physics Procedia, vol.33, p840-845; 2012.
- [27] Cabezas M., Olivera A., Lladó X., Freixeneta J., Cuadra M. B.; "A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images"; Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol.104, nº3, p.158-177; 2011.

- [28] Balafar M. A., Ramli A. R., Saripan M. I., Mashohor S.; "Review of brain MRI image segmentation methods"; Artificial Intelligence Review, vol.33, nº3, p.261–274; 2010.
- [29] Thompson P. M., Toga A. W.; "Detection, visualization and animation of abnormal anatomic structure with a deformable probabilistic brain atlas based on random vector field transformations"; Medical Image Analysis, vol.1, nº4, p.271-294; 1997.
- [30] Hammers A., Allom R., Koepp M.J., Free S.L., Myers R., Lemieux L., Mitchell T.N., Brooks D.J., Duncan J.S.; "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe"; Human Brain Mapp, vol.19, nº4, p.224-247; 2003.
- [31] Thompson P.M., Woods R.P., Mega M.S., Toga A.W.; "Mathematical/Computational Challenges in Creating Deformable and Probabilistic Atlases of the Human Brain"; Human Brain Mapping, vol.9, nº1, p.81-92; 2000.
- [32] Aljabar P., Heckemann R.A., Hammers A., Hajnal J.V., Rueckert D.; "Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy"; Neuroimage, vol.46, nº3, p.726-738; 2009.
- [33] Fischl B, Sereno MI, Dale AM.; "Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system"; Neuroimage, vol.9, nº2, p.195-207; 1999.
- [34] Dale AM, Fischl B, Sereno MI.; "Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction"; Neuroimage, vol.9, nº2, p.179-194; 1999.
- [35] "FreeSurfer"; FreeSurferWiki; 2017. Disponível em: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>
- [36] "FreeSurfer Analysis Pipeline Overview"; FreeSurferWiki; 2017. Disponível em: <http://freesurfer.net/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>
- [37] "volBrain, Automated MRI Brain Volumetry System"; 2006. Disponível em: <http://volbrain.upv.es/>
- [38] Manjón J.V., Coupé P.; "An Online MRI Brain Volumetry System"; Frontiers in Neuroinformatics; 2016.
- [39] Coupé P., Manjón J.V., Fonov V., Pruessner J., Robles M., Collins D.L.; "Patch-based segmentation using expert priors: application to hippocampus and ventricle segmentation"; Neuroimage, vol.54, nº2, p.940-954; 2011.

- [40] Rorden C., Brett M.; “Stereotaxic display of brain lesions”; Behavioural Neurology, vol.12, nº4, p.191-200; 2000.
- [41] “Syngo fast view”; Disponível em: <https://www.healthcare.siemens.com/medical-imaging-it/advanced-visualization-solutions/syngo-fastview>
- [42] “IBM SPSS software”. Disponível em: <https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>
- [43] Base de dados de indivíduos saudáveis: <https://openfmri.org/dataset/ds000102/>
- [44] Base de dados de indivíduos com autismo: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/
- [45] Base de dados de indivíduos com epilepsia: <http://eeg.pl/epi>
- [46] Base de dados de indivíduos com tumor e quisto: <http://www.cancerimagingarchive.net/>
- [47] “MeVisLab”; MeVis Medical Solutions AG; 2017. Disponível em: <http://www.mevislab.de/mevislab/>
- [48] “MeVisLab Reference Manual”; MeVis Medical Solutions; 2003-2016.
- [49] Nunes F.L.S; “Introdução ao Processamento de Imagens Médicas para Auxílio ao Diagnóstico – Uma Visão Prática: Capítulo 2”; Livro das Jornadas de Atualizações em Informática; 2006.
- [50] Sonka M., Hlavac V., Boyle R.; “Image Processing, Analysis, and Machine Vision”; 4ª edição; CL Engineering; 2014.
- [51] Fischl B., Salat D.H., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., van der Kouwe A., Killiany R., Kennedy D., Klaveness S., Montillo A., Makris N., Rosen B., Dale A.M.; “Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain”; Neuron, vol.33, nº3, p.341-355; 2002.
- [52] Fischl B., Salat D.H., van der Kouwe A.J., Makris N., Segonne F., Quinn B.T., Dale A.M.; “Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images”; Neuroimage, vol.23, p.69-84; 2004.
- [53] Van Leemput K., Bakkour A., Benner T., Wiggins G., Wald L.L., Augustinack J., Dickerson B.C., Golland P., Fischl B.; “Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI”; Hippocampus, vol.19, nº6, p.549-557; 2009.

- [54] Fischl B., Sereno M.I., Tootell R.B., Dale A.M.; "High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface"; Hum Brain Mapp, vol.8, n°4, p.272-284; 1999.
- [55] Yendiki A., Stevens A., Jbabdi S., Augustinack J., Salat D., Zöllei L., Behrens T., Fischl B.; "Probabilistic diffusion tractography with spatial priors"; MICCAI Workshop on Computational Diffusion MRI, p.54-61; 2008.
- [56] Desikan R.S., Segonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D., Buckner R.L., Dale A.M., Maguire R.P., Hyman B.T., Albert M.S., Killiany R.J.; "An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest"; Neuroimage, vol.31, n°3, p.968-980; 2006.
- [57] Destrieux C., Fischl B., Dale A., Halgren E.; "Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature"; Neuroimage, vol.53, n°1, p.1-15; 2010.
- [58] Fischl B., van der Kouwe A., Destrieux C., Halgren E., Segonne F., Salat D.H., Busa E., Seidman L.J., Goldstein J., Kennedy D., Caviness V., Makris N., Rosen B., Dale A.M.; "Automatically parcellating the human cerebral cortex"; Cereb Cortex, vol.14, n°1; 2004.
- [59] Fischl B., Rajendran N., Busa E., Augustinack J., Hinds O., Yeo B.T., Mohlberg H., Amunts K., Zilles K.; "Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture"; Cereb Cortex, vol.18, n°8; 2008
- [60] Fischl B., Stevens A.A., Rajendran N., Yeo B.T., Greve D.N., Van Leemput K., Polimeni J.R., Kakunoori S., Buckner R.L., Pacheco J., Salat D.H., Melcher J., Frosch M.P. et al.; "Predicting the location of entorhinal cortex from MRI"; Neuroimage, vol.47, n°1, p.8-17; 2009.
- [61] Hinds O.P., Rajendran N., Polimeni J.R., Augustinack J.C., Wiggins G., Wald L.L., Diana Rosas H., Potthast A., Schwartz E.L., Fischl B.; "Accurate prediction of V1 location from cortical folds in a surface coordinate system"; Neuroimage, vol.39, n°4; 2008.
- [62] Yeo B.T., Sabuncu M., Golland P., Fischl B.; "Task-optimal registration cost functions"; Med Image Comput Comput Assist Interv, vol.12, p.598-606; 2009.
- [63] Fischl B., Dale A.M.; "Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images"; Proc Natl Acad Sci USA, vol.97, n°20; 2000.

- [64] Dale A.M., Fischl B., Sereno M.I.; “Cortical surface-based analysis I: segmentation and surface reconstruction”; Neuroimage, vol.9, nº2, p.179-194; 1999.
- [65] Fischl B., Sereno M.I., Dale A.M.; “Cortical surface-based analysis II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system”; Neuroimage, vol.9, nº2, p.195-207; 1999.
- [66] “The Automatic Surface Labeling Process; GC Atlases”; FreeSurferWiki; 2017. Disponível em: <http://freesurfer.net/fswiki/SurfaceLabelAtlas>
- [67] “FreeSurfer Analysis Pipeline Overview”; FreeSurferWiki; 2017. Disponível em: <http://freesurfer.net/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>
- [68] “Subcortical Segmentation”; FreeSurferWiki; 2017. Disponível em: <http://freesurfer.net/fswiki/SubcorticalSegmentation>
- [69] Fischl B., Salat D., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., van der Kouwe A., Killiany R., Kennedy D., Klaveness S., Montillo A., Makris N., Rosen B., Dale A.; “Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain”; Neuron, vol.33, p.341-355; 2002.
- [70] Fischl B., Salat D., van der Kouwe A., Makris N., Segonne F., Quinn B., Dale A.; “Sequence-Independent Segmentation of Magnetic Resonance Images”; Neuroimage, vol.23; 2004.
- [71] “recon-all”; FreeSurferWiki; 2017. Disponível em: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all>
- [72] “Itk-SNAP”. Disponível em: <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>
- [73] Frisoni G.B., Jack C.R.; “Harmonization of magnetic resonance-based manual hippocampal segmentation: a mandatory step for wide clinical use”; Alzheimers Dement, vol.7, nº2, p.171-174; 2011.
- [74] Manjón J.V., Coupé P., Martí-Bonmatí L., Collins D.L., Robles M.; “Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels”; J. Magn Reson Imaging, vol.31, nº1, p.192-203; 2010.
- [75] Tustison N.J., Avants B.B., Cook P.A., Zheng Y., Egan A., Yushkevich P.A., Gee J.C.; “N4ITK: improved N3 bias correction”; IEEE Trans Med Imaging, vol.29, nº6; 2010.
- [76] Ibáñez L., Schroeder W., Ng L., Cates J.; “The ITK Software Guide 2.4”; Kitware; 2003.

- [77] Avants B.B., Tustison N., Song G.; “Advanced normalization tools (ANTs)”; Penn Image Computing And Science Laboratory; 2011.
- [78] Ashburner J., Friston K.J.; “Unified segmentation”; *Neuroimage*, vol.26, nº3, p.839-851; 2005.
- [79] Manjón J.V., Tohka J., García-Martí G., Carbonell-Caballero J., Lull J.J., Martí-Bonmatí L., et al.; “Robust MRI brain tissue parameter estimation by multistage outlier rejection”; *Magn Reson Med*, vol.59, nº4, p.866-873; 2008.
- [80] Lötjönen J.M., Wolz R., Koikkalainen J.R., Thurfjell L., Waldemar G., Soininen H., et al.; “Fast and robust multi-atlas segmentation of brain magnetic resonance images”; *Neuroimage*, vol.49, nº3; 2010.
- [81] Manjón J.V., Eskildsen S.F., Coupé P., Romero J.E., Collins D.L., Robles M.; “Non-local intracranial cavity extraction”; *Int J. Biomed Imaging*; 2014.
- [82] Romero J.E., Manjón J.V., Tohka J., Coupé P., Robles M.; “NABS: Non-local automatic brain hemisphere segmentation”; *Magn Reson Imaging*, vol.33, nº4, p.474-484; 2015.
- [83] Buades A., Coll B., Morel J.M.; “A non-local algorithm for image denoising,”; *Proceedings / CVPR, IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*; 2005.
- [84] Næss-Schmidt E., Tietze A., Blicher J.U., Petersen M., Mikkelsen I.K., Coupé P., Manjón V.J., Eskildsen S.F.; “Automatic thalamus and hippocampus segmentation from MP2RAGE: comparison of publicly available methods and implications for DTI quantification”; *International Journal of Computed Assisted Radiology and Surgery*-Springer; 2016.
- [85] Næss-Schmidt E., Tietze A., Mikkelsen I., Petersen M., Blicher J., Coupé P., Manjón V.J., Eskildsen S.F.; “Patch-Based Segmentation from MP2RAGE Images: Comparison to Conventional Techniques”; *Prediction of Infant MRI Appearance and Anatomical Structure Evolution Using Sparse Patch-Based Metamorphosis Learning Framework*, p.180-187; Springer; 2015.

8.1 Referências das imagens

- [1] <http://www.hardmob.com.br/boteco-hardmob/616981-curiosidades-da-engenharia-2-gases-na-industria-destilacao-criogenica-do-ar-fotos.html>
- [2] <http://www.mhhe.com/physsci/chemistry/carey/student/olc/ch13nmr.html>
- [3] Aula de Ressonância Magnética – Física, Modalidades de Imagem Médica 2016, Universidade de Aveiro – ESSUA
- [4] [https://chem.libretexts.org/Textbook Maps/Organic Chemistry Textbook Maps/Map%3A Organic Chemistry \(Bruice\)/14%3A NMR Spectroscopy/14.01 The Nature of Acids and Bases](https://chem.libretexts.org/Textbook%20Maps/Organic%20Chemistry%20Textbook%20Maps/Map%3A%20Organic%20Chemistry%20(Bruice)/14%3A%20NMR%20Spectroscopy/14.01%3A%20The%20Nature%20of%20Acids%20and%20Bases)
- [5] <https://ampoladigital.wordpress.com/2017/01/23/spin-eco/>
- [6] <http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/index.php/ressonancia-magnetica/principios-fisicos-resso/retorno-da-magnetizacao-longitudinal-t1>
- [7] <http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/index.php/ressonancia-magnetica/principios-fisicos-resso/decaimento-da-magnetizacao-transversal-tempo-t2>
- [8] <https://www.ebah.com.br/content/ABAAABEzkAE/ressonancia-4>
- [9] <http://casemed.case.edu/clerkships/neurology/web%20neurorad/mri%20basics.htm>
- [10] <http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/index.php/ressonancia-magnetica/tecnologias-e-funcionamento-dos-equipamentos-resso/espaco-k>
- [11] <http://www.magnetic-resonance.org/ch/13-02.html>
- [12] <http://www.scielo.br/pdf/rb/v35n6/13990.pdf>
- [13] http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/images/documentos/Artefatos_em_rm.pdf
- [14] Aula Sistema Nervoso – Organização; Ciências Morfológicas 2012 - Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto Instituto Politécnico do Porto
- [15] <http://biologiairleneonline2.blogspot.pt/2016/08/sistema-nervoso.html>
- [16] https://fr.123rf.com/photo_18990560_complete-adult-normal-human-brain-mri-on-pure-black-background.html
- [17] <http://w-radiologia.pt/ressonancia-magnetica-cerebral.php>

- [18] Aljabar P. et al.; “Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy”; Elsevier Ireland Ltd, Neuroimage, vol.49, p.726-738; 2009
- [19] <http://www.opensourceimaging.org/project/freesurfer/>
- [20] Manjon J. V, Coupé P.; “volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System”; frontier in Neuroinformatics, Technology Report; 2016.
- [21] https://gate.nmr.mgh.harvard.edu/wiki/whynhow/images/c/c2/Freesurfer_presentation_beginner.pdf
- [22] <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/TroubleshootingData>
- [23] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2016.00030/full#B3>